

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :

C07D 239/60, 403/12, 251/30, 239/96,
491/04, A61K 31/505

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/11914

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

25. April 1996 (25.04.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/03963

(22) Internationales Anmeldedatum: 7. Oktober 1995 (07.10.95)

(30) Prioritätsdaten:

P 44 36 851.8 14. Oktober 1994 (14.10.94) DE
195 33 023.4 7. September 1995 (07.09.95) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-
TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RIECHERS, Hartmut
[DE/DE]; Müller-Thurgau-Weg 5, D-67435 Neustadt
(DE). KLINGE, Dagmar [DE/DE]; Brückenkopfstrasse 15,
D-69120 Heidelberg (DE). AMBERG, Wilhelm [DE/DE];
Stettiner Ring 24, D-61381 Friedrichsdorf (DE). KLING,
Andreas [DE/DE]; Riegeler Weg 14, D-68239 Mannheim
(DE). MÜLLER, Stefan [DE/DE]; Closweg 7, D-67346
Speyer (DE). BAUMANN, Ernst [DE/DE]; Falkenstrasse
6a, D-67373 Dudenhofen (DE). RHEINHEIMER, Joachim
[DE/DE]; Merziger Strasse 24, D-67063 Ludwigshafen
(DE). VOGELBACHER, Uwe, Josef [DE/DE]; Rheinecke
22, D-67071 Ludwigshafen (DE). WERNET, Wolfgang
[DE/DE]; Burgweg 115, D-67454 Hassloch (DE). UNGER,

Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen
(DE). RASCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse
7, D-67256 Weisenheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT;
D-67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU,
JP, KR, KZ, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, SI, SK, UA, US,
europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

45281
02.06.01

(54) Title: NEW CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE

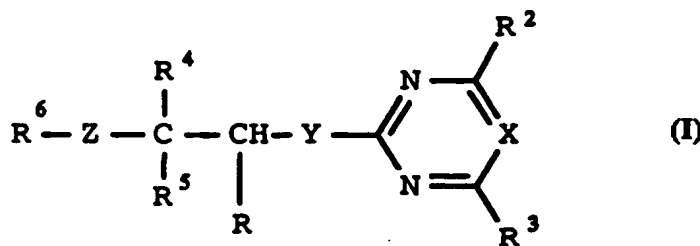
(54) Bezeichnung: NEUE CARBONSÄUREDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

(57) Abstract

Carboxylic acid derivatives have the formula (I), in
which R to R⁶, X, Y, and Z have the meanings given in
the description. Also disclosed is their preparation. These
new compounds are useful for controlling diseases.

(57) Zusammenfassung

Es werden Carbonsäurederivate der Formel (I), in der
R-R⁶, X, Y und Z die in der Beschreibung angegebene
Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben.
Die neuen Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Neue Carbonsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vaso-
 15 konstrikteur und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).

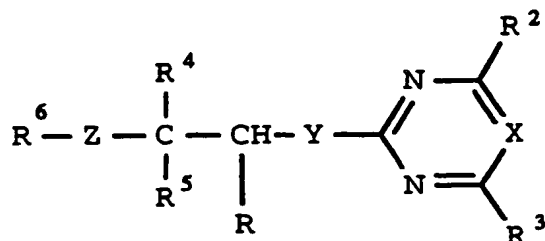
20 Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, wurden erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin gefunden bei Patienten mit Hypertonie, akutem Myokardinfarkt, pulmonärer
 25 Hypertonie, Raynaud-Syndrom, Atherosklerose und in den Atemwegen von Asthmatikern (Japan J. Hypertension, 12, 79 (1989), J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990)).

30 Demnach sollten Substanzen, die spezifisch die Bindung von Endothelin an den Rezeptor inhibieren, auch die obengenannten verschiedenen physiologischen Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

35 Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Carbonsäurederivate gute Hemmstoffe für Endothelinrezeptoren sind.

Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I

40



I

45

2

in der R eine Formylgruppe, Tetrazol, Nitril, eine Gruppe COOH oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet und die übrigen Substituenten folgende Bedeutung haben:

- 5 R² Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;
- 10 X Stickstoff oder CR¹⁴, worin R¹⁴ Wasserstoff oder C₁-5-Alkyl bedeutet oder CR¹⁴ zusammen mit CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder zwei C₁-4-Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine Methylen-Gruppe durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -NC₁-4-Alkyl ersetzt sein kann;
- 15 R³ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, -NH-O-C₁-4-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio oder CR³ ist mit CR¹⁴ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen
- 20 Ring verknüpft;
- R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):
- 25 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino; oder
- 30 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind oder C₃-C₇-Cycloalkyl;
- 35 R⁶ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-
- 40 carbonyl, C₃-8-Alkylcarbonylalkyl, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, Phenyl oder ein- oder mehrfach, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder
- 45 C₁-C₄-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;

5 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, Dioxomethylen oder Dioxoethylen;

10 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei
15 die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

mit der Maßgabe, daß R⁶ nur dann Wasserstoff bedeuten kann, wenn Z keine Einfachbindung darstellt;

20

Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

Z Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung.

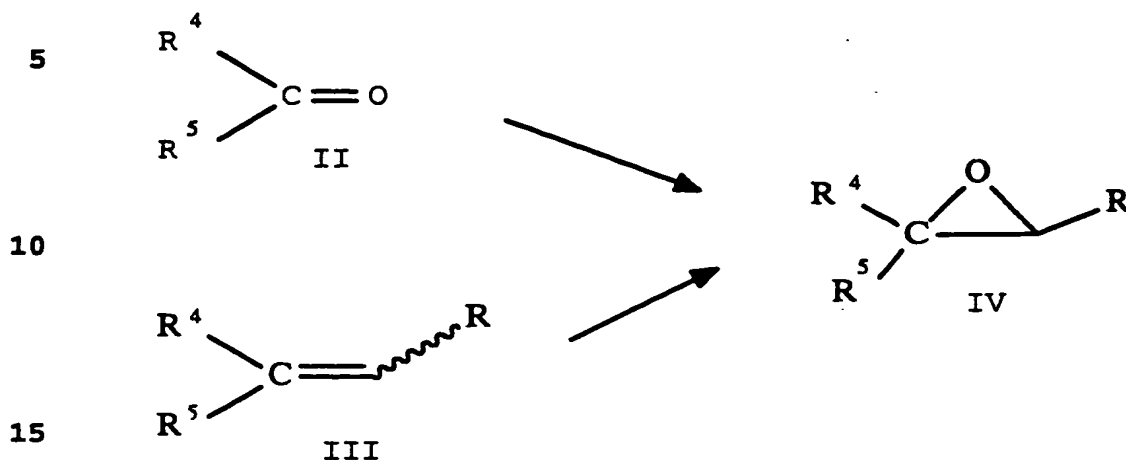
25 Die Verbindungen und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, wie z.B. IV und VI, können ein oder mehrere asymmetrische substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantio-
30 merenreinen Verbindung als Wirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für Endothelin-
35 receptoren.

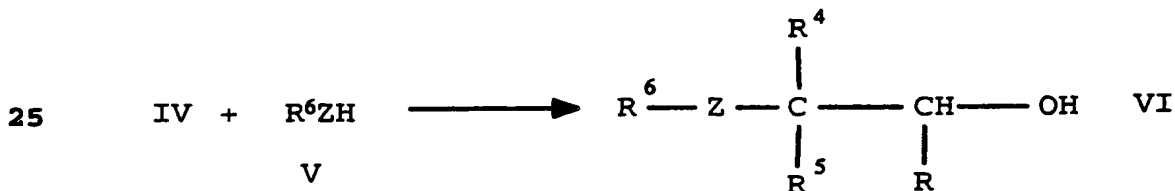
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Herstellung von Verbindungen der Formel IV in enantiomerenreiner Form. Die enantioselektive Epoxidierung eines zweifach Phenyl-substituier-
40 ten Olefins ist bekannt (J. Org. Chem. 1994, 59, 4378-4380). Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß auch Estergruppen in diesen Systemen eine Epoxidierung in hoher optischer Reinheit erlauben.

45 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Z Schwefel oder Sauerstoff ist, geht aus von den Epoxiden IV, die man in allgemein bekannter Weise, z.B. wie in J. March, Advanced

Organic Chemistry, 2nd ed., 1983, S. 862 und S. 750 beschrieben, aus den Ketonen II oder den Olefinen III erhält:



Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI können hergestellt werden, indem man die Epoxide der allgemeinen Formel IV (z.B. mit $R = ROOR^{10}$) mit Alkoholen oder Thiolen der allgemeinen Formel V, in der R^6 und Z die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, zur Reaktion bringt.



Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit Verbindungen der Formel V, im Molverhältnis von etwa 1:1 bis 1:7, bevorzugt 1 bis 3 Moläquivalenten, auf eine Temperatur von 50 bis 200°C, bevorzugt 80 bis 150°C, erhitzt.

Die Reaktion kann auch in Gegenwart eines Verdünnungsmittels erfolgen. Zu diesem Zweck können sämtliche gegenüber den verwendeten Reagenzien inerte Lösungsmittel verwendet werden.

Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind Wasser, aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.-Butylether-Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Ketone, wie zum Beispiel Aceton, Methylethylketon, Methylisopropylketon und Methylisobutylketon, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Alkohole, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Iso-

5

propanol, Butanol und Ethylenglycol, Ester, wie zum Beispiel Ethylacetat und Amylacetat, Säureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan, Basen, wie zum Beispiel Pyridin, cyclische Harnstoffe wie 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on und 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon.

Die Reaktion wird dabei bevorzugt in einem Temperaturbereich zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches durchgeführt.

Die Gegenwart eines Reaktionskatalysators kann von Vorteil sein. Als Katalysatoren kommen dabei starke organische und anorganische Säuren sowie Lewissäuren in Frage. Beispiele hierfür sind unter anderem Schwefelsäure, Salzsäure, Trifluoressigsäure, p-Toluolsulfonsäure, Bortrifluorid-Etherat und Titan(IV)-Alkoholate.

Verbindungen der Formel VI, in denen R⁴ und R⁵ Cycloalkyl bedeutet, können auch dadurch hergestellt werden, daß man Verbindungen der Formel VI, in denen R⁴ und R⁵ Phenyl, Naphthyl oder wie oben beschrieben substituiertes Phenyl oder Naphthyl bedeutet, einer Kernhydrierung unterwirft.

Verbindungen der Formel VI können in enantiomerenreiner Form erhalten werden, indem man von enantiomerenreiner Verbindungen der Formel IV ausgeht und sie in beschriebener Weise mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

Weiterhin kann man enantiomerenreine Verbindungen der Formel VI erhalten, indem man mit racemischen bzw. diastereomeren Verbindungen der Formel VI eine klassische Racematspaltung mit geeigneten enantiomerenreinen Basen wie z.B. Brucin, Strychnin, Quinin, Quinidin, Chinchonidin, Chinchonin, Yohimbin, Morphin, Dehydroabietylamin, Ephedrin (-), (+), Deoxyephedrin (+), (-), threo-2-Amino-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propandiol (+), (-), threo-2-(N,N-Dimethylamino)-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propandiol (+), (-) threo-2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol (+), (-), α -Methylbenzylamin (+), (-), α -(1-Naphthyl)ethylamin (+), (-), α -(2-Naphthyl)ethylamin (+), (-), Aminomethylpinan, N,N-Dimethyl-1-phenylethylamin, N-Methyl-1-phenylethylamin, 4-Nitrophenylethylamin, Pseudoephedrin, Norephedrin, Norpseudoephedrin, Aminosäurederivate, Peptidderivate durchführt.

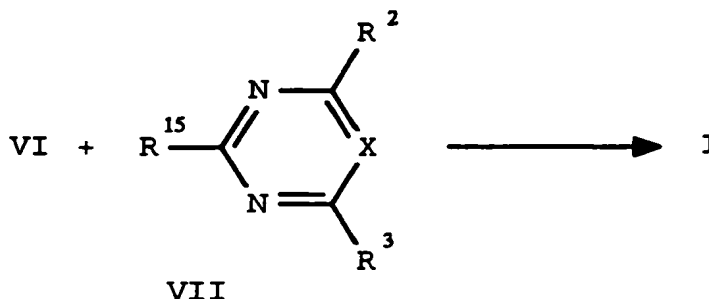
Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Sauerstoff bedeutet und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise

6

derart hergestellt werden, daß man die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII,

5

10



in der R^{15} Halogen oder $\text{R}^{16}\text{-SO}_2\text{-}$ bedeutet, wobei R^{16} $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkyl}$ oder Phenyl sein kann, zur Reaktion bringt. Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes VI bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

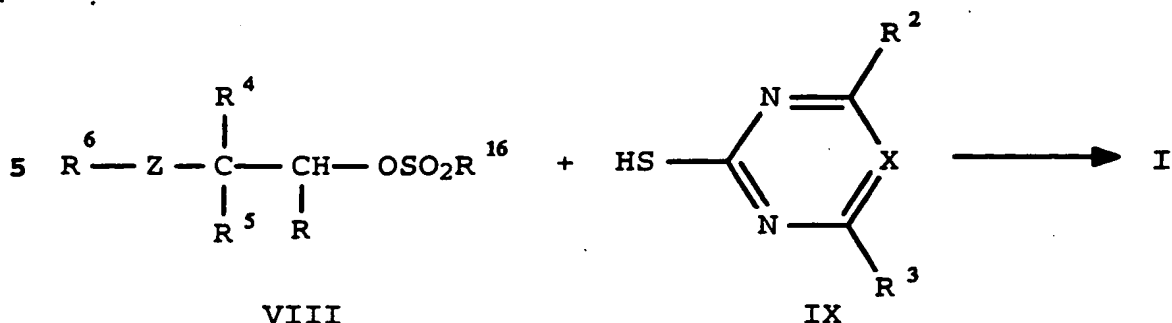
Verbindungen der Formel VII sind bekannt, teilweise käuflich oder können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden.

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid dienen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Schwefel bedeutet und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VIII, die in bekannter Weise aus Verbindungen der allgemeinen Formel VI erhältlich sind und in denen die Substituenten die oben angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel IX, in der R^2 , R^3 und X die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, zur Reaktion bringt.

45

7



10

Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. eine Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes IX bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

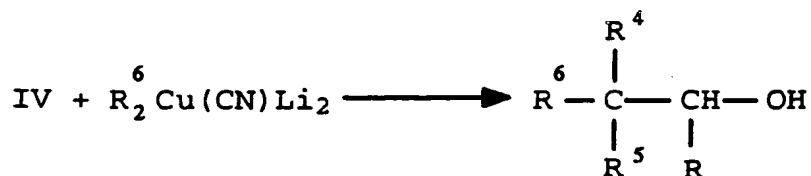
15

Als Base können neben den oben genannten auch organische Basen wie Triethylamin, Pyridin, Imidazol oder Diazabicycloundecan dienen.

20

Carbonsäurederivate der Formel VIa (Z in Formel VI = direkte Bindung) können hergestellt werden, indem man Epoxide der Formel IV mit Cupraten der Formel XI zur Reaktion bringt:

25



30

XI

VIa

Die Cuprate lassen sich wie in Tetrahedron Letters 23, 3755 (1982) beschrieben herstellen.

35

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen der Formel I, in denen R COOH bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Säurehalogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR¹⁰ umsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxylverbindung einwirken läßt.

45

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R für eine Gruppe COR^1 und R^1 für OM stehen, wobei M ein Alkali-
 5 metallkation oder das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel $\text{R}^1\text{-A}$ zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl
 10 substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen der Formel $\text{R}^1\text{-A}$ mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu erhalten. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungs-
 15 mitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

Der Rest R in Formel I ist breit variabel. Beispielsweise steht R für eine Gruppe

20



25 in der R^1 die folgende Bedeutung hat:

- a) Wasserstoff;
- b) eine Succinylimidoxygruppe;
- 30 c) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann:
- 35 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ wie Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl;
- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkyl}$, insbesondere $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-Halogenalkyl}$ wie
 40 beispielsweise Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl und Pentafluorethyl;

45

C₁-C₄-Halogenalkoxy, insbesondere C₁-C₂-Halogenalkoxy wie Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy und Pentafluorethoxy, insbesondere Trifluormethoxy;

C₁-C₄-Alkoxy wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy, 1,1-Dimethylethoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, 1-Methylethoxy;

C₁-C₄-Alkylthio wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio, 1,1-Dimethylethylthio, insbesondere Methylthio und Ethylthio;

d) R¹ ferner ein Rest



in dem m für 0 oder 1 steht und R⁷ und R⁸, die gleich oder unterschiedlich sein können, die folgende Bedeutung haben:

Wasserstoff

C₁-C₈-Alkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkyl wie oben genannt;

C₃-C₆-Alkenyl wie 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl,

10

2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Tri-
methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und
1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl,
2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl und 3-Methyl-2-pentenyl;

5

C₃-C₆-Alkynyl wie 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl,
1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl,
1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl,
1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl,
3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl,
1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl,
1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl,
2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl,
4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl,

10

15

1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl,
2,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl,
2-Ethyl-3-butinyl und 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, vorzugs-
weise 2-Propinyl, 2-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl und
1-Methyl-2-butinyl, insbesondere 2-Propinyl

20

C₃-C₈-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,
Cyclohexyl und Cycloheptyl, Cyclooctyl, wobei diese Alkyl-,
Cycloalkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen jeweils ein bis fünf
Halogenatome, insbesondere Fluor oder Chlor und/oder ein bis
zwei der folgenden Gruppen tragen können:

25

C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy
wie vorstehend genannt, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkenylthio,
C₃-C₆-Alkinyloxy, C₃-C₆-Alkynylthio, wobei die in diesen
Resten vorliegenden Alkenyl- und Alkynylbestandteile vorzugs-
weise den oben genannten Bedeutungen entsprechen;

30

C₁-C₄-Alkylcarbonyl wie insbesondere Methylcarbonyl, Ethyl-
carbonyl, Propylcarbonyl, 1-Methylethylcarbonyl, Butyl-
carbonyl, 1-Methylpropylcarbonyl, 2-Methylpropylcarbonyl,
1,1-Dimethylethylcarbonyl;

35

C₁-C₄-Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl,
Propyloxycarbonyl, 1-Methylethoxycarbonyl, Butyloxycarbonyl,
1-Methylpropyloxycarbonyl, 2-Methylpropyloxycarbonyl,
1,1-Dimethylethoxycarbonyl;

40

C₃-C₆-Alkenylcarbonyl, C₃-C₆-Alkynylcarbonyl, C₃-C₆-Alkenyloxy-
carbonyl und C₃-C₆-Alkinyloxycarbonyl, wobei die Alkenyl- bzw.
Alkynylreste vorzugsweise, wie voranstehend im einzelnen auf-
geführt, definiert sind;

45

11

Phenyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, z.B. ein- bis dreifach substituiert durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio wie beispielsweise 2-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Trifluorethoxyphenyl, 2-Methylthiophenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Methoxy-3-methylphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2-Nitro-5-cyanophenyl, 2,6-Difluorphenyl;

10

Di-C₁-C₄-Alkylamino wie insbesondere Dimethylamino, Dipropylamino, N-Propyl-N-methylamino, N-Propyl-N-ethylamino, Diisopropylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-ethylamino, N-Isopropyl-N-propylamino;

15

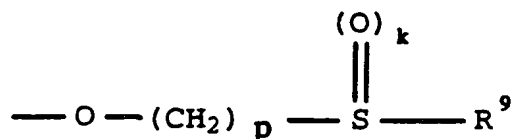
R⁷ und R⁸ ferner Phenyl, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;

20

oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, optionell substituierte, z.B. durch C₁-C₄-Alkyl substituierte C₄-C₇-Alkylenkette, die ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, enthalten kann wie -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-S-(CH₂)₃-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-, -NH-(CH₂)₃-, -CH₂-NH-(CH₂)₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-(CH₂)₃-;

25

30 e) R¹ ferner eine Gruppe



35

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R⁹ für

40

C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, wie insbesondere oben genannt.

f) R¹ ferner ein Rest OR¹⁰, worin R¹⁰ bedeutet:

45

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls wie Lithium, Natrium, Kalium oder das Kation eines Erdalkalimetalls wie Calcium, Magnesium und Barium oder ein umweltverträgliches

12

organisches Ammoniumion wie tertiäres C₁-C₄-Alkylammonium oder das Ammoniumion;

5 C₃-C₈-Cycloalkyl wie vorstehend genannt, welches ein bis drei C₁-C₄-Alkylgruppen tragen kann;

10 C₁-C₈-Alkyl wie insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methyl-ethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethyl-ethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 15 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, welches ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder einen der folgenden Reste tragen kann:

20 C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Cyano, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die aromatischen Reste ihrerseits jeweils ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen können: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, 25 C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;

30 eine C₁-C₈-Alkylgruppe wie vorstehend genannt, welche ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor und/oder Chlor tragen kann und einen der folgenden Reste trägt: ein 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, oder ein 5-gliedriger Heteroaromat enthaltend ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen 35 kann:

Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl, 40 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 45 3-Isopropylisoxazol-5-yl, 3-Methylisoxazol-5-yl, Oxazol-2-yl, Thiazol-2-yl, Imidazol-2-yl, 3-Ethylisoxazol-5-yl, 3-Phenylisoxazol-5-yl, 3-tert.-Butylisoxazol-5-yl;

13

eine C₂-C₆-Alkylgruppe, welche in der 2-Position einen der folgenden Reste trägt: C₁-C₄-Alkoxyimino, C₃-C₆-Alkinyloxyimino, C₃-C₆-Halogenalkenyloxyimino oder Benzyloxyimino;

- 5 eine C₃-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₆-Alkynylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

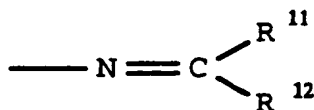
R¹⁰ ferner ein Phenylrest, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann:

- 10 Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;

- 15 ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, welcher ein bis zwei Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl,
 20 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl,
 25 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 3,4-Dichlorimidazol-1-yl;

R¹⁰ ferner ein Gruppe

30



- 35 worin R¹¹ und R¹², die gleich oder verschieden sein können, bedeuten:

- 40 C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio und/oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest, wie insbesondere vorstehend genannt, tragen können;

- 45 Phenyl, das durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, wobei diese Reste insbesondere den oben genannten entsprechen;

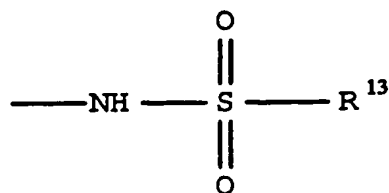
14

oder R¹¹ und R¹² bilden gemeinsam eine C₃-C₁₂-Alkylenkette, welche ein bis drei C₁-C₄-Alkylgruppen tragen und ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff enthalten kann, wie insbesondere bei R⁷ und R⁸ genannt.

5

g) R¹ ferner ein Rest

10



worin R¹³ bedeutet:

15

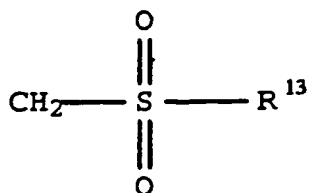
C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl wie insbesondere vorstehend genannt, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie oben genannt tragen können;

20

Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vorstehend genannt.

h) R¹ ein Rest

25



30

worin R¹³ die oben genannte Bedeutung hat.

R kann weiterhin sein:

35

Tetrazol oder Nitril.

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - bevorzugt, in denen

40 die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R² Wasserstoff, Hydroxy, N(C₁-C₄-Alkyl)₂, die bei R¹ im einzelnen genannten C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Halogenalkoxy-, C₁-C₄-Alkylthiogruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy;

45

15

- X Stickstoff oder CR¹⁴, worin
- R¹⁴ Wasserstoff oder Alkyl bedeutet oder CR¹⁴ zusammen mit CR³ einen 4- bis 5-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-CH₂O-, insbesondere Wasserstoff, -CH₂-CH₂-O-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, -C(CH₃)=C(CH₃)-O-, -CH=C(CH₃)-O- oder -C(CH₃)=C(CH₃)-S;
- 10 R³ die bei R¹ genannten Wasserstoff, Hydroxy, N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Halogen-alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthiogruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder mit R¹⁴ wie oben genannt zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist;
- 20 R⁴ und R⁵ Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogen-alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl; Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind oder C₃-C₇-Cycloalkyl;
- 25 R⁶ C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl wie insbesondere oben genannt, wobei diese Reste jeweils ein-oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenoxy, wie insbesondere vorstehend genannt;
- 30 Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino, wie insbesondere bei R⁷ und R⁴ genannt;
- 40
- 45

16

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere bei R⁴ genannt;

Y Schwefel, Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

Z Schwefel, Sauerstoff, -SO-, -SO₂- oder eine Einfachbindung.
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R² C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy

X Stickstoff oder CR¹⁴, worin

R¹⁴ Wasserstoff oder Alkyl bedeutet oder CR¹⁴ zusammen mit CR³ einen 4- bis 5-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet wie z.B. -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-CH₂O-, insbesondere Wasserstoff, -CH₂-CH₂-O-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, -C(CH₃)=C(CH₃)-O-, -CH=C(CH₃)-O- oder -C(CH₃)=C(CH₃)-S;

R³ die bei R¹ genannten C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthiogruppen oder mit R¹⁴ wie oben genannt zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist;

R⁴ und R⁵ Phenyl (gleich oder verschieden), die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio oder

R⁴ und R⁵ sind Phenylgruppen, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind; oder

R⁴ und R⁵ sind C₃-C₇-Cycloalkyl;

17

R⁶ C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein-oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Alkylthio;

5

Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino;

10

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein Stickstoffatom und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenyl-carbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

15

20

Y Schwefel, Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

Z Schwefel, Sauerstoff, -SO-, -SO₂- oder eine Einfachbindung.

25

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie.

30

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

Rezeptorbindungsstudien

40

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A-Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen und Meerschweinchen-Kleinhirnmembranen mit > 60 % ET_B- im Vergleich zu ET_A-Rezeptoren eingesetzt.

45

Membranpräparation

Die ET_A -Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in F_{12} -Medium mit 10 % fötalem Kälberserum, 1 % Glutamin, 100 E/ml Penicillin und 0,2 % Streptomycin (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit F_{12} -Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 x g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10^7 -Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Membranen wurden bei 20.000 x g 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

15

Meerschweinchenkleinhirne wurden im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert und durch differentielle Zentrifugation 10 min bei 1.000 x g und wiederholte Zentrifugation des Überstandes 10 min bei 20.000 x g gewonnen.

20

Bindungstests

Für den ET_A - und ET_B -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM $MnCl_2$, 40 µg/ml Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [^{125}J]- ET_1 (ET_A -Rezeptortest) oder 25 pM [^{125}J]- RZ_3 (ET_B -Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10^{-7} M ET_1 bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Funktionelles in vitro-Testsystem für die Suche nach Endothelinrezeptor (Subtyp A)-Antagonisten

Dieses Testsystem ist ein funktioneller, auf Zellen basierender Test für Endothelinrezeptoren. Bestimmte Zellen zeigen, wenn sie mit Endothelin 1 (ET_1) stimuliert werden, einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Anstieg kann in intakten Zellen, die mit Calcium-sensitiven Farbstoffen beladen wurden, gemessen werden.

19

Aus Ratten isolierte 1-Fibroblasten, bei denen ein endogener Endothelinrezeptor vom A-Subtyp nachgewiesen wurde, wurden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura 2-am wie folgt beladen: Nach Trypsinierung wurden die Zellen in Puffer A (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 25 mM HEPES, 10 mM Glucose, pH 7,4) bis zu einer Dichte von 2×10^6 /ml resuspendiert und in 30 min bei 37°C im Dunkeln mit Fura 2-am (2 µM), Pluronic F-127 (0,04 %) und DMSO (0,2 %) inkubiert. Danach wurden die Zellen zweimal mit Puffer A gewaschen und zu 2×10^6 /ml resuspendiert.

10

Das Fluoreszenzsignal von 2×10^5 Zellen pro ml bei Ex/Em 380/510 wurde bei 30°C kontinuierlich registriert. Zu den Zellen wurden die Testsubstanzen und nach einer Inkubationszeit von 3 min ET1 wurde die maximale Änderung der Fluoreszenz bestimmt. Die Antwort

15 der Zellen auf ET1 ohne vorherige Zugabe einer Testsubstanz diente als Kontrolle und wurde gleich 100 % gesetzt.

Testung der ET-Antagonisten in vivo

20 Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

25 In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET1 zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

Den Testtieren wurde 5 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen
30 i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurde der Blutdruckanstieg in den Testtieren mit dem in den Kontrolltieren verglichen.

Endothelin-1 induzierter "sudden death" an Mäusen

35

Das Testprinzip besteht in der Hemmung des durch Endothelin verursachten plötzlichen Herztodes der Maus, der wahrscheinlich durch Verengung der Herzkranzgefäße bedingt ist, durch Vorbehandlung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten. Nach intravenöser

40 Injektion von 10 nmol/kg Endothelin im Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht kommt es innerhalb weniger Minuten zum Tod der Tiere.

Die letale Endothelin-1 Dosis wird jeweils an einem kleinen Tierkollektiv überprüft. Wird die Prüfsubstanz intravenös appliziert,
45 erfolgt meist 5 min danach die im Referenzkollektiv letale Endo-

thelin-1 Injektion. Bei anderen Applikationsarten verlängern sich die Vorgabezeiten, gegebenenfalls bis zu mehreren Stunden.

Die Überlebensrate wird dokumentiert und effektive Dosen, die 50 % der Tiere 24 h oder länger gegen den Endothelin-Herztod schützen (ED 50) werden ermittelt.

Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

10 An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitlösung bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine K⁺-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

15 Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosiswirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in % der K⁺-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten 20 kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intra- 25 peritoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die täg- 30 liche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen 35 Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füll- 40 stoffen, Konservierungsmitteln, Tabletzensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991).

45 Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

21

Synthesebeispiele

Beispiel 1

2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

5

5 g (19,6 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester wurden in 50 ml absolutem Methanol gelöst und bei 0°C mit 0,1 ml Bortrifluorid-Etherat versetzt. Man rührte 2 h bei 0°C und weitere 12 h bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wurde
10 abdestilliert, der Rückstand mit Essigester aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verblieben 5,5 g (88 %) eines schwach gelben Öls.

15 Beispiel 2

2-Hydroxy-3-phenoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

5 g (19,6 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester und 5,6 g (60 mmol) Phenol wurden zusammen 6 h auf 100°C erhitzt.
20 Nach Abdestillieren des überschüssigen Phenols am Hochvakuum und chromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel mit Hexan/Essigestergemischen erhielt man 4,9 g (77 %) eines schwach gelben Öls.

25 Beispiel 3

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

2,86 g (10 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure-
30 methylester wurden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,3 g (12 mmol) Natriumhydrid versetzt. Man rührte 1 h und gab dann 2,2 g (10 mmol) 4,6-Dimethoxy-2-methylsulfonylpyrimidin zu. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde vorsichtig mit 10 ml Wasser hydrolysiert, mit Essigsäure ein pH-Wert von 5 eingestellt und
35 das Lösungsmittel am Hochvakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in 100 ml Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 10 ml Ether versetzt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verblieben
40 3,48 g (82 %) eines weißen Pulvers.
Fp.: 81°C

22

Beispiel 4

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure

- 5 2,12 g (5 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 50 ml Dioxan gelöst, mit 10 ml 1 n KOH-Lösung versetzt und 3 h bei 100°C gerührt. Die Lösung wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und mit Essigester zur Entfernung von nicht umgesetztem Ester extrahiert.
- 10 Anschließend stellte man die Wasserphase mit verdünnter Salzsäure auf pH 1-2 und extrahierte mit Essigester. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit einem Ether/Hexan-Gemisch versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verblieben 1,85 g
- 15 (90 %) eines weißen Pulver.
Fp.: 167°C

Beispiel 5

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-
20 natriumpropionat

- 1,68 g (4mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure werden in 4 ml 1n NaOH + 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird gefriergetrocknet und man erhält quanti-
- 25 tativ das Natriumsalz der eingesetzten Carbonsäure.

Beispiel 6

- 10 g (34,9 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure-
- 30 methylester wurden in je 50 ml Methanol und Eisessig gelöst, mit 1 ml $\text{RuO}(\text{OH})_2$ in Dioxan versetzt und 30 h bei 100 bar und 100°C im Autoklaven mit H_2 hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, der Ansatz eingeeengt, mit Ether versetzt, mit NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 10,1 g
- 35 3,3-Dicyclohexyl-2-hydroxy-3-methoxypropionsäuremethylester als Öl.

Beispiel 7

2-[(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yl)thio]-3-methoxy-3,3-diphenyl-
40 propionsäuremethylester

- 7,16 g (25 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 50 ml Dichlormethan gelöst, 3 g (30 mmol) Triethylamin zugegeben und unter Rühren 3,2 g (28 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Man rührte 2 h bei Raumtemperatur, wusch mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und engte im
- 45 Vakuum ein. Der Rückstand wurde in DMF aufgenommen und bei 0°C

23

zu einer Suspension von 12,9 g (75 mmol) 4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-thiol und 8,4 g (100 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 100 ml DMF getropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur und weiteren 2 h bei 60°C goß man auf 1 Liter Eiswasser und saugte den entstandenen Niederschlag ab. Nach Trocknen verblieben 3,19 g (29 %) eines weißen Pulvers.

Beispiel 8

2-Hydroxy-3,3-diphenyl-buttersäuremethylester

10

1,5 g (5,9 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester, gelöst in 10 ml absolutem Ether, tropfte man zu einer auf -78°C gekühlten Cuprat-Lösung, hergestellt aus 635 mg (7 mmol) Kupfer-I-cyanid - gelöst in 10 ml absolutem Ether- und 8,14 ml (13 mmol) einer 1,6 normalen Methyllithium-Lösung. Man rührte 1 h bei -78°C und ließ die Lösung dann auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wurde mit 100 ml Ether und 100 ml Wasser verdünnt, die Etherphase mit verdünnter Zitronensäure und mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester-Gemischen chromatographisch gereinigt, und man erhielt 250 mg (16 %) eines hellgelben Öls.

Beispiel 9

25 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure

91,11 g (0,5 mol) Benzophenon und 45,92 g (0,85 mol) Natrium-methylat wurden bei Raumtemperatur in 150 ml Methyl-tert. Butyl-ether (MTB) suspendiert. Nach Abkühlen auf -10°C wurden 92,24 g (0,85 mol) Chloressigsäuremethylester so zugegeben, daß die Innentemperatur bis 40°C anstieg, wobei weiter mit einem Bad von -10°C gekühlt wurde. Anschließend wurde noch eine Stunde ohne Kühlung bei Eigentemperatur gerührt. Nach Zugabe von 250 ml Wasser und kurzem Rühren wurde die wäßrige Phase abgetrennt. Die MTB-Phase wurde mit 250 ml verdünnter Natriumchlorid-Lösung nachgewaschen. Nach Lösungsmitteltausch auf Methanol (250 ml) wurde eine Lösung von 1 g p-Toluolsulfonsäure in 10 ml Methanol bei Raumtemperatur zugegeben. Es wurde eine Stunde bei Eigentemperatur nachgerührt und dann auf Rückfluß erhitzt. Unter Abdestillieren des Methanols wurden 400 g einer 10 %igen Natronlauge zugetropft und abschließend 60 ml Wasser zugegeben. Das Methanol wurde solange abdestilliert, bis eine Sumpftemperatur von 97°C erreicht war. Nach Abkühlen auf 55°C wurde mit 190 ml MTB versetzt und mit ca. 77 ml konz. HCl bis pH 2 angesäuert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die wäßrige Phase abgetrennt und die organische Phase durch Abdestillieren von 60 ml MtB eingengt. Durch Zugabe von 500 ml Heptan und langsamem Abkühlen auf

24

Raumtemperatur wurde das Produkt auskristallisiert. Der grobkristalline Feststoff wurde abgesaugt, mit Heptan nachgewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 40°C bis zu Gewichtskonstanz getrocknet.

5 Ausbeute 108,9 g (80 %), HPLC > 99,5 Fl. %.

Beispiel 10

S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure (Racematspaltung mit L-Prolinmethylester)

10

Zu 240 g einer 57 %igen methanolischen L-Prolinmethylester-Hydrochlorid-Lösung (0,826 mol) wurden bei Raumtemperatur 148,8 g einer 30 %igen methanolischen Natriummethanolat-Lösung (0,826 mol) zugetropft, 2,4 l MTB und 225 g (0,826 mol)

- 15 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure zugegeben. Nach Abdestillieren von 2680 ml MTB-Methanol-Gemisch und gleichzeitigem Zutropfen von 2,4 l MTB wurde langsam auf Raumtemperatur abgekühlt, das Kristallisat (R-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure x L-Prolinmethylester) abgesaugt und der
- 20 Feststoff mit 150 ml MTB nachgewaschen. Das Filtrat wurde durch Abdestillieren von 1,5 l MTB eingeengt und mit 1,0 l Wasser versetzt. Bei Raumtemperatur wurde mit konz. Salzsäure auf pH 1,2 eingestellt, nach Rühren und Phasentrennung die wäßrige Phase abgetrennt und mit 0,4 l MTB nachextrahiert. Die vereinigten
- 25 organischen Phasen wurden mit 0,4 l Wasser extrahiert. Nach Abziehen des MTB wurde der Rückstand in 650 ml Toluol unter Rückfluß gelöst und das Produkt durch Animpfen und langsames Abkühlen kristallisiert. Nach Absaugen, Nachwaschen mit Toluol und Trocknen im Vakuumtrockenschrank wurden 78,7 g
- 30 S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure erhalten (Ausbeute 35 % bezogen auf das Racemat).
Chirale HPLC: 100 %ig
HPLC: 99,8 %

35 Beispiel 11

S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure (Racematspaltung mit (S)-1-(4-Nitrophenyl)ethylamin)

- 100 g (0,368 mol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure
- 40 wurden in 750 ml Aceton und 750 ml MTB unter Rückfluß mit 30,5 g (0,184 mol) (S)-1-(4-Nitrophenyl)ethylamin versetzt, angeimpft, eine Stunde unter Rückfluß gekocht und unter Kristallisation langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Kristallisat (S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure x (S)-1-(4-Nitrophenyl)ethylamin) wurde abgesaugt und mit MTB nachgewaschen. Nach
- 45 Suspendieren des Rückstands in 500 ml Wasser und 350 ml MTB wurde bei Raumtemperatur mit konz. Salzsäure auf pH 1,2 eingestellt,

25

nach Rühren und Phasentrennung die wäßrige Phase abgetrennt und mit 150 ml MTB nachextrahiert. Die vereinigten organische Phasen wurden mit 100 ml Wasser extrahiert. Nach Abdestillieren von 370 ml MTB wurde unter Rückfluß mit 390 ml n-Heptan versetzt und
5 unter Kristallisation des Produkts langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Absaugen, Nachwaschen mit n-Heptan und Trocknen im Vakuumtrockenschrank wurden 35,0 g S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure erhalten (Ausbeute 35 % bezogen auf das Racemat).

10 Chirale HPLC: 100 %ig
HPLC: 99,8 %

Beispiel 12

3-Methoxy-2-(4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yl-
15 oxy)-3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester

24,48 g (90 mmol) 3-Methoxy-3,3-diphenyl-2-hydroxypropionsäure wurden in 150 ml DMF gelöst und mit 13,7 g (99 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Die Suspension wurde 30 min. bei Raumtempera-
20 tur gerührt. Anschließend wurden über 5 min. 10,7 ml (90 mmol) Benzylbromid zugetropft und 1 h nachgerührt, wobei die Temperatur auf 32°C anstieg.

Zu diesem Ansatz gab man nacheinander 24,84 g (180 mmol) K₂CO₃
25 und 20,52 g (90 mmol) 2-Methansulfonyl-4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyridin und rührte 3 h bei 80°C.

Zur Aufarbeitung verdünnte man den Kolbeninhalt mit ca. 600 ml H₂O, säuerte vorsichtig mit konz. HCl an und gab 250 ml Essigester
30 hinzu. Es fielen 31,4 g sauberes Produkt aus, das abfiltriert wurde.

Aus der Mutterlauge wurde die Essigesterphase abgetrennt, die wäßrige Phase nochmals mit Essigester extrahiert und die ver-
35 einigten organischen Phasen eingeengt. Der ölige Rückstand (19 g) wurde chromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Essigester = 9/1) und man erhielt weitere 10,5 g sauberes Produkt.

Gesamtausbeute: 41,9 g (82,2 mmol) \approx 91 %
40 Fp.: 143-147°C
MS: MH⁺ = 511

26

Beispiel 13

3-Methoxy-2-(4-methoxy-(6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yl-oxy)-3,3-diphenylpropionsäure

- 5 40 g (78,4 mmol) 3-Methoxy-2-(4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester wurden in 400 ml Essigester/Methanol (4:1) gelöst, mit ca. 500 mg Palladium auf Aktivkohle (10 %ig) versetzt und einer Wasserstoffatmosphäre ausgesetzt, bis keine Gasaufnahme mehr stattfand. Der
- 10 Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand aus Ether auskristallisiert.

Beispiel 14

2S-3,3-Diphenyl-oxiran-2-carbonsäureethylester

- 15 2,57 g (10,2 mmol) 3,3-Diphenyl-acrylsäureethylester und 464 mg 4-Phenylpyridin-N-oxid wurden in 24 ml Methylenchlorid gelöst und mit 432 mg (6,5 mol %) (5,5)-(+) -N,N'-Bis(3,5-di-tert.-butyl-salicyliden)-1,2-cyclohexandiamino-mangan(III)chlorid versetzt.
- 20 Unter Eiskühlung gab man 6,4 ml einer 12 %igen Natriumhypochlorid-Lösung hinzu, rührt 30 Minuten bei Eiskühlung und über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser auf 200 ml verdünnt, mit Ether extrahiert, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 2,85 g eines farblosen Öls. Nach Reinigung
- 25 mittels NPLC (Cyclohexan:Essigester = 9:1) erhielt man 1,12 g Öl mit einem Enantiomerenverhältnis von ca. 8:1 zugunsten der S-Konfiguration.

$^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3],

- 30 $\delta = 1,0$ (tr, 3H); 3,9 (m, 3H); 7,3 (m, 10H)

Beispiel 15

2-Methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-ol

- 35 Zu 29,6 g (528 mmol) KOH in 396 ml Methanol gab man nacheinander 46,9 g (330 mmol) Cyclopentanon-2-carbonsäuremethylester und 53,5 g (192 mmol) 5-Methylisothioharnstoff-Sulfat und rührte über Nacht bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1n Salzsäure angesäuert und mit Wasser verdünnt. Die ausgefallenen
- 40 Kristalle wurden abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 20 g Kristalle.

Beispiel 16

4-Chloro-2-methylsulfanyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin

Zu 20 g (110 mmol) gab man 255 ml Phosphoroxychlorid und rührt
5 3 Stunden bei 80°C. Phosphoroxychlorid wurde abgedampft, der Rückstand mit Eis zersetzt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Man erhielt 18,5 g eines bräunlichen Feststoffs.

Beispiel 17

10 4-Methoxy-2-methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin

18,05 g (90 mmol) 4-Chloro-2-methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin wurden in 200 ml Methanol gelöst. Bei 45°C werden
16,7 g Natriummethylat (als 30 %ige Lösungen in Methanol) zuge-
15 tropft und 2 Stunden nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde eingedampft, in Essigester aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und der Essigester-Extrakt eingedampft. Es blieben 15,5 g eines Öls zurück.

20 ¹H-NMR [DMSO],

δ = 2,1 (quintett, 2H); 2,5 (s, 3H);
2,8 (dtr, 4H); 3,9 (s, 3H) ppm

Beispiel 18

25 2-Methylsulfonyl-4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentopyrimidin

15 g (76,2 mmol) 4-Methoxy-2-methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin wurden in 160 ml Eisessig/Methylenchlorid (1:1) gelöst und mit 1,3 g Natriumwolframat versetzt. Bei 35°C tropfte
30 man 17,5 ml (170 ml) einer 30 %igen H₂O₂-Lösung zu. Anschließend wurde mit 500 ml Wasser und 100 ml Methylenchlorid verdünnt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Es blieben 14 g Öl zurück, das aus Ether auskristallisiert.

35 ¹H-NMR [CDCl₃],

δ = 2,2 (quintett, 2H); 3,0 (dtr., 4H);
3,3 (s, 3H); 4,1 (s, 3H) ppm

Beispiel 19

40 1-Benzolsulfonyl-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-4-methoxy-4,4-diphenyl-butan-2-on

0,37 g (2,4 mmol) Phenylmethansulfon wurden in 10 ml trockenem THF gelöst; anschließend bei -70°C 2 eq. Butyllithium (2,94 ml;
45 1,6 molare Lösung in Hexan) zugetropft. Nach 1 h bei -70°C wurde 1 g (2,4 mmol) 2-(4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester - gelöst in 5 ml THF - zugetropft.

28

Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei -70°C, 1 h bei -10°C nachgerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt.

Zur Aufarbeitung tropfte man ca. 10 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung zu, extrahierte gründlich mit Ethylacetat, die vereinigten org. Phasen mit gesättigter N-Cl-Lösung und trocknete über Na₂SO₄. Der nach Trocknen und Einengen erhaltene Rückstand wurde über Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat 15 % → 30 %) und anschließend MPLC an RP-Kieselgel (Acetonitril/H₂O + TFA) gereinigt; als Produkt wurden 0,3 g eines weißen amorphen Pulvers erhalten.

Beispiel 20

3,3-Diphenyl-oxiran-2-carbonitril

3,1 g (54,9 mmol) Natriummethylat wurden in 20 ml trockenem THF suspendiert, und anschließend bei -10°C eine Mischung aus 5 g (27,4 mmol) Benzophenon und 4,2 g (54,9 mmol) Chloracetonitril zuge tropft.

Das Reaktionsgemisch wurde ca. 2 h bei -10°C nachgerührt, anschließend auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingengt, und der verbleibende Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt. Ausbeute: 1,2 g (20 %)

¹H-NMR [CDCl₃],

δ = 3,9 (s, 1H); 7,4-7,5 (m, 10 H) ppm

Beispiel 21

2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionitril

6,5 (29,4 mmol) 3,3-Diphenyl-oxiran-2-carbonitril wurden in 60 ml Methanol gelöst und bei 0°C mit ca. 2 ml Bortrifluorid-Etheratlösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde erneut 1 h bei 0°C, dann bei Raumtemperatur über Nacht nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Diethylether verdünnt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Als Rückstand verblieben 7,3 g eines weißen amorphen Pulvers, das in den weiteren Umsetzungen direkt eingesetzt wurde.

¹H-NMR [CDCl₃],

δ = 2,95 (breites s, OH), 3,15 (s, 3H),

5,3 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 10) ppm

Beispiel 22

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionitril

5

7,3 g (28,8 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionitril wurden in 90 ml DMF gelöst, und mit 4 g (28,8 mmol) K_2CO_3 und 6,3 g (28,8 mmol) 2-Methansulfonyl-4,6-dimethoxy-pyrimidin versetzt. Die Mischung wurde für ca. 12 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden erneut mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde dann durch Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt.

10
15 Ausbeute: 6,9 g weißes amorphes PulverFAB-MS: 392 ($M+H^+$) 1H -NMR [$CDCl_3$], δ = 3,3 (s, 3H); 4,95 (s, 6H), 5,85 (s, 1H);

20 6,3 (s, 1H); 7,3-7,5 (m, 10H) ppm

Beispiel 23

5-[2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl]-propyl]-1H-tetrazol

25

0,5 g (1,3 mmol) Nitril wurden in 10 ml Toluol gelöst, nacheinander 85 mg (1,3 mmol) NaN_3 und 460 mg (1,4 mmol) Bu_3SnCl zugesetzt und anschließend die Mischung für ca. 40 h auf Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit 10 % wäßriger KF-Lösung und mit NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über $MgSO_4$ und Einengen verblieben 1,0 g eines gelben Öls, das durch Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt wurde.

30
35 Nach Einengen der Fraktionen wurden 60 mg des 1H-Tetrazols und 110 mg des 1-Methyl-Tetrazols - jeweils als amorphe weiße - Feststoffe erhalten.

40 5-[2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl]-propyl]-1H-tetrazol

Elektrospray-MS: 435 ($M+H^+$) 1H -NMR ($CDCl_3$):45 δ (ppm) 3,28 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 5,75 (s, 1H), 7,25-7,40 (m, 10H), 7,50 (s, 1H).

30

5-[2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-di-phenyl)-propyl]-1-methyl-tetrazol

Elektrospray-MS; 471 (M+H⁺)

5 ¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) 3,0 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 5,75 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 11H).

Beispiel 24

10 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure

1,2 g (2,9 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methyl-sulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure wurden in 15 ml Eisessig bei
15 0°C vorgelegt und 294 µl 30 %iges H₂O₂ zugetropft. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren, goß auf Wasser, extrahierte mit CH₂Cl₂ und wusch mit Natriumthiosulfat-Lösung und Kochsalz-Lösung. Nach dem Trocknen isolierte man 1 g Substanz als weißen Schaum.

20 Beispiel 25

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure

0,6 g (1,45 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methyl-sulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure wurden in 15 ml Eisessig bei
25 Raumtemperatur vorgelegt und 294 µl 30 %iges H₂O₂ zugetropft. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren, erhitze weitere 3 h auf 50°C, goß auf Wasser und wusch mit Natriumthiosulfat-Lösung und Kochsalz-Lösung. Nach dem Trocknen isolierte man 400 mg als
30 weißen Feststoff.

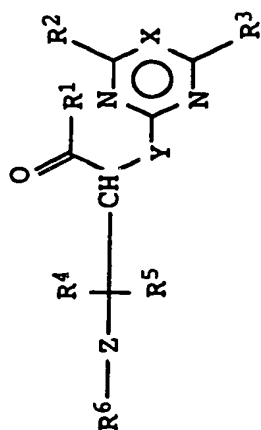
Analog lassen sich die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen herstellen.

35

40

45

Tabelle I



Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-1	OMe	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	81
I-2	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	167
I-3	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃	OMe	OMe	CH	O	O	
I-4	OH	Phenyl	Ethyl	OMe	OMe	CH	O	O	81 (zers.)
I-5	OH	Phenyl	iso-Propyl	OMe	OMe	CH	O	O	182
I-6	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	S	168
I-7	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	CH	O	O	
I-8	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	CH	S	O	
I-9	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	C-CH(CH ₃) ₂	O	O	
I-10	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	C-CH(CH ₃) ₃	O	O	
I-11	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	NH-OCH ₃	CH	O	O	
I-12	OH	Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	CH	O	O	174
I-13	OMe	Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-14	OH	Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	CH	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-15	OH	Phenyl	n-Butyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-16	OH	Phenyl	iso-Butyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-17	OH	Phenyl	iso-Butyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
I-18	OH	Phenyl	tert.-Butyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-19	OH	Phenyl	Cyclopropyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-20	OH	Phenyl	Cyclopentyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-21	OH	Phenyl	Cyclohexyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-22	OH	Phenyl	(CH ₃) ₃ C-CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	O	O	
I-23	OH	Phenyl	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	O	O	173
I-24	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	O	O	
I-25	OH	Phenyl	HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -	OMe	OMe	CH	O	O	
I-26	OH	Phenyl	Cyclopropylmethyl	OMe	OMe	CH	O	O	115
I-27	OH	Phenyl	H	OMe	OMe	CH	O	O	
I-28	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-29	OH	Phenyl	Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	136
I-30	OH	Phenyl	Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-31	OMe	Phenyl	Phenyl	OMe	OMe	O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C	O	O	
I-32	OH	Phenyl	4-Isopropyl-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-33	OH	Phenyl	4-Me-S-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-34	OH	Phenyl	4-Me-O-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-35	OH	Phenyl	3-Et-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-36	OH	Phenyl	2-Me-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-37	OH	Phenyl	2-Cl-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-38	OH	Phenyl	3-Br-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-39	OH	Phenyl	4-F-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-40	OH	Phenyl	4-F-Phenyl	OMe	OMe	CH	S	O	
I-41	OH	Phenyl	4-CH ₃ -Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-42	OH	Phenyl	3-NO ₂ -Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-43	OH	Phenyl	2-HO-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-44	OH	Phenyl	3,4-Dimethoxy-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-45	OH	Phenyl	3,4-Dioxomethylene-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-46	OH	Phenyl	3,4,5-Trimethoxy-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-47	OH	Phenyl	Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-48	OH	Phenyl	2-Cl-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-49	OH	Phenyl	3-Br-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-50	OH	Phenyl	4-F-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-51	OH	Phenyl	2-Me-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-52	OH	Phenyl	2-Me-Benzyl	OMe	OMe	O-CH=CH-C	O	O	
I-53	OH	Phenyl	3-Et-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-54	OH	Phenyl	4-iso-Propyl-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-55	OH	Phenyl	4-NO ₂ -Propyl-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-56	OH	Phenyl	2-Me-5-Propyl-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-57	OH	Phenyl	2-Me-5-Propyl-Benzyl	OEt	OEt	CH	O	O	
I-58	OH	Phenyl	4-Me-2-Propyl-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-59	OH	Phenyl		OMe	OMe	CH	O	O	
I-60	OH	4-F-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	163-165 (zers.)
I-61	OMe	4-F-Phenyl	Methyl	OEI	OEI	CH	O	O	
I-62	OH	4-Cl-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-63	OH	4-Me-O-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-64	OH	4-Me-O-Phenyl	Ethyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-65	OH	4-Me-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-66	OH	4-Me-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
I-67	OH	3-CF ₃ -Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-68	OH	3-CF ₃ -Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C	O	O	
I-69	OH	4-NO ₂ -Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-70	OH	4-NO ₂ -Phenyl	Methyl	OMe	OMe	O-CH=CH-C	O	O	
I-71	OH	3-Cl-Phenyl	Ethyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-72	OH	2-F-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	193-194 (zers.)
I-73	OH	2-F-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	S	O	
I-74	OH	2-Me-O-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-75	OH	2-Me-O-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-76	OH	3,4-Dimethoxy-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	S	
I-77	OH	3,4-Dioxomethylen-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-78	OH	p-CF ₃ -Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-79	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OEI	CH	O	O	
I-80	OMe	Phenyl	Methyl	OMe	OEI	CH	S	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-81	OH	Phenyl	Ethyl	OMe	NH-OMe	CH	O	O	
I-82	OH	p-Me-O-Phenyl	n-Propyl	OMe	OCF ₃	CH	O	O	
I-83	OH	Phenyl	Methyl	OMe	CF ₃	CH	O	O	
I-84	OH	Phenyl	Methyl	OMe	CF ₃	N	O	O	
I-85	OH	3,4-Dimethoxy-Phenyl	Benzyl	Me	Me		O	O	
I-86	OH	3,4-Dimethoxy-Phenyl	Methyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
I-87	OH	Phenyl	Methyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	126 (zers.)
I-88	OH	Phenyl	Methyl	OMe		O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C	O	O	
I-89	OH	Phenyl	Methyl	OMe		N(CH ₃)-CH=CH-C	O	O	118
I-90	OH	Phenyl	Methyl	OMe		S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-C	O	O	
I-91	OH	Phenyl	Methyl	OMe		O-C(CH ₃)=CH-C	O	O	
I-92	OH	Phenyl	Methyl	Me		O-C(CH ₃)=CH-C	O	O	
I-93	OH	Phenyl	Methyl	Me		O-CH=CH-C	O	O	
I-94	OH	4-F-phenyl	Methyl	Me		S-CH=CH-C	O	O	
I-95	OH	4-F-phenyl	H	OMe	OMe	CH	O	O	
I-96	OH	Phenyl	Methyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	149-151 (zers.)
I-97	OH	Phenyl	Methyl	Methyl		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	157 (zers.)
I-98	OH	Phenyl	Methyl	Ethyl		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
I-99	OH	Phenyl	Methyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
I-100	OH	Phenyl	Methyl	Me	Me	CH	O	O	
I-101	OH	Phenyl	Methyl	Et	Et	CH	O	O	
I-102	OH	Phenyl	Methyl	Me	Me	C-CH ₃	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-103	OH	Phenyl	Methyl	OMe	Me	CH	O	O	
I-104	OH	Cyclohexyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-105	OH	Cyclohexyl	Methyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
I-106	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-107	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	S	134
I-108	OCH ₃	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-109	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-110	OCH ₃	2-Fluorophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-111	OC ₂ H ₅	3-Chlorophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	N	O	O	
I-112	ON(CH ₃) ₂	4-Bromophenyl	Methyl	CF ₃	CF ₃	CH	S	O	
I-113	O-CH ₂ -C=CH	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	CF ₃	CH	O	O	
I-114	OH	Phenyl	Propyl	OCH ₃	OCF ₃	CH	O	S	
I-115	OCH ₃	Phenyl	i-Propyl	OCH ₃	CH ₃	CH	O	O	
I-116	OC ₂ H ₅	Phenyl	s-Butyl	OCH ₃	Cl	CH	S	O	
I-117	ON(CH ₃) ₂	2-Methylphenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-118	ON(CH ₃) ₂	3-Methoxyphenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-119	ON=C(CH ₃) ₂	4-Nitrophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-120	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	1-Phenylpropin-3-yl	OCH ₃	OCF ₃	N	O	S	
I-121	ON=C(CH ₃) ₂	2-Hydroxyphenyl	Methyl	OCH ₃	CH ₃	N	O	O	
I-122	ONSO ₂ C ₆ H ₅	3-Trifluoromethylphenyl	Methyl	OCH ₃	Cl	N	O	O	
I-123	NHPhenyl	4-Dimethylaminophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	O	
I-124	OC ₂ H ₅	Phenyl	Trifluorethyl	CH ₃	CH ₃	CH	O	O	

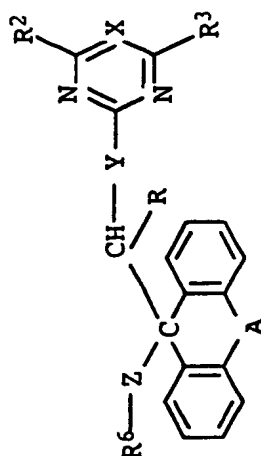
Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-125	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	Benzyl	Cl	Cl	CH	O	O	
I-126	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	2-Methoxyethyl	OCH ₃		-O-CH ₂ -CH ₂ -	S	O	
I-127	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-128	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃		-O-CH ₂ -CH ₂ -	O	O	
I-129	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	N	O	O	
I-130	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	O	
I-131	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-132	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	S	
I-133	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-134	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-135	OH	-(CH ₂) ₅ -	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-136	OH	Phenyl	2-Thiazolyl	Phenyl	OCH ₃	CH	O	O	
I-137	OCH ₃	2-Fluorophenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-138	OC ₂ H ₅	3-Chlorophenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-139	ON(CH ₃) ₂	4-Bromophenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	N	O	O	
I-140	O-CH ₂ -CH	Phenyl	2-Fluorophenyl	CF ₃	CF ₃	CH	O	O	
I-141	OH	Phenyl	3-Chlorophenyl	OCH ₃	CF ₃	CH	O	O	
I-142	OCH ₃	Phenyl	4-Bromophenyl	OCH ₃	OCF ₃	CH	O	S	
I-143	OC ₂ H ₅	Phenyl	4-Thiazolyl	OCH ₃	CH ₃	CH	O	O	
I-144	ON(CH ₃) ₂	2-Methylphenyl	Phenyl	OCH ₃	Cl	CH	S	O	
I-145	ON=C(CH ₃) ₂	3-Methoxyphenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-146	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
						-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-147	OH	4-Fluorophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	168 (zers.)
I-148	OH	4-Fluorophenyl	Methyl	OCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-149	NH-SO ₂ -C ₆ H ₅	4-Nitrophenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-150	OCH ₃	Phenyl	3-Imidazolyl	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂		O	O	
I-151	OC ₂ H ₅	Phenyl	4-Imidazolyl	OCH ₃	CF ₃	N	S	O	
I-152	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	2-Pyrazolyl	OCH ₃	OCF ₃	N	O	S	
I-153	ON=C(CH ₃) ₂	2-Hydroxyphenyl	Phenyl	OCH ₃	CH ₃	N	O	O	
I-154	NH-SO ₂ -C ₆ H ₅	3-Trifluoromethylphenyl	Phenyl	OCH ₃	Cl	N	O	O	
I-155	NHPhenyl	4-Dimethylaminophenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	O	
I-156	ONa	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-157	O-CH ₂ -C≡C	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	N	S	S	
I-158	OH	Phenyl	Phenyl	CF ₃	CF ₃	CH	O	S	
I-159	OCH ₃	Phenyl	Phenyl	OCF ₃	OCF ₃	CH	O	O	
I-160	OC ₂ H ₅	Phenyl	2-Dimethylaminophenyl	CH ₃	CH ₃	CH	O	O	
I-161	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	3-Hydroxyphenyl	Cl	Cl	CH	O	O	
I-162	ON=C(CH ₃) ₂	Phenyl	4-Trifluoromethylphenyl	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂ -		S	O	
I-163	NH-SO ₂ -C ₆ H ₅	Phenyl	2-Oxazolyl	OCH ₃	CF ₃	N	S	S	
I-164	OH	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH ₃	CH	O	O	
I-165	OH	Cyclohexyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-166	OH	Cyclohexyl	Methyl	OCH ₃	CH ₂ -CH ₂ -CH-C		O	O	
I-167	OH	Phenyl	Methyl	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	CH	O	O	
I-168	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	SO ₂	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-169	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	SO ₂	
I-170	OH	3-F-Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-171	OH	3-F-Phenyl	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-172	OH	4-F-Phenyl	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	142-143 191°C
I-173	OH	3-MeO-Phenyl	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	158-161 (zers.)
I-174	OH	3-MeO-Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-175	OH	3-MeO-Phenyl	Et	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-176	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-177	OH	Phenyl	Me	NMe ₂	NMe ₂	N	O	O	181
I-178	OH	Phenyl	Me	OMe	OMe	N	O	O	
I-179	OH	3-F-Phenyl	Me	OMe	Me	CH	O	O	
I-180	NH-SO ₂ -Phenyl	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-181	NH-SO ₂ -Me	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-182	CH ₂ -SO ₂ -Phenyl	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-183	CH ₂ -SO ₂ -Me	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-184	-CN	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-185	Tetrazol	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-186	NH-SO ₂ -Phenyl	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-187	N-Methyl-Tetrazol	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	167
I-188	ONa	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-189	OH	o-F-Phenyl	Me	OMe	-O-CH ₂ -CH ₂ -C-		O	O	122-139 (zers.)
I-190	OH	m-Me-Phenyl	Me	OMe	-O-CH ₂ -CH ₂ -C-		O	O	140-144 (zers.)
				OMe	OMe	CH	O	O	169-177

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-191	OH	m-Me-Phenyl	Me	OMe		-O-CH ₂ -CH ₂ -C-	O	O	119-135 (zers.)
I-192	OH	p-F-Phenyl	Me	OMe	Me	CH	O	O	137-140 (zers.)
I-193	OH	m-F-Phenyl	Me	Me		-O-CH ₂ -CH ₂ -C-	O	O	150-152
I-194	OH	p-F-Phenyl	Me	Me		-O-CH ₂ -CH ₂ -C-	O	O	169-170

Tabelle II



Nr.	R ¹	A	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
II-1	OH	Bindung	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	96-98
II-2	OH	CH ₂	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-3	OH	CH ₂ -CH ₂	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-4	OH	CH=CH	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-5	OH	O	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-6	OH	S	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-7	OH	NH(CH ₃)	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-8	OH	Bindung	Isopropyl	OMe	OMe	CH	O	O	137-139

Nr.	R ¹	A	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
II-9	OH	Bindung	p-Isopropylphenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-10	OH	Bindung	Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-11	OH	CH=CH	Ethyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-12	OH	CH=CH	(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	O	O	
II-13	OH	CH=CH	Cyclopropylmethylen	OMe	OMe	CH	O	O	
II-14	OH	CH=CH	Methyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	O-CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
II-15	OH	CH ₂ -CH ₂	Ethyl	OMe			O	O	
II-16	OH	CH ₂ =CH ₂	Methyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
II-17	OH	Bindung	Methyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	147

Beispiel 35

Gemäß dem oben beschriebenen Bindungstest wurden für die nach-
5 folgend aufgeführten Verbindungen Rezeptorbindungsdaten gemessen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

10

Rezeptorbindungsdaten (K_i -Werte)

	Verbindung	ET _A [nM]	ET _B [nM]
15			
	I-2	6	34
	I-29	86	180
	I-5	12	160
20	I-4	7	2500
	I-87	1	57
	I-89	86	9300
	I-103	0,4	29
	I-107	3	485
25	I-12	19	1700
	I-26	23	2000
	I-23	209	1100
	I-47	150	1500
30	I-60	33	970
	I-96	0,6	56
	II-3	107	7300
35	II-1	28	2300

40

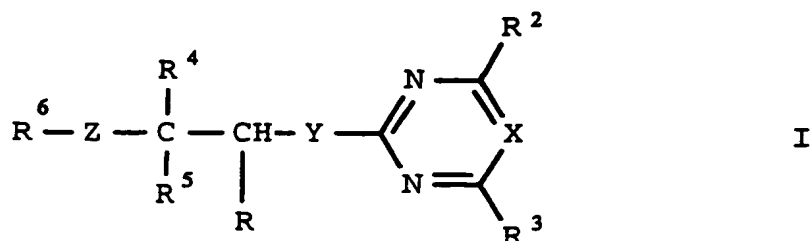
45

Patentanspruch

Carbonsäurederivate der Formel I

5

10



in der R eine Formylgruppe, ein Tetrazol, Nitril, eine Gruppe
 15 COOH oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet und die
 übrigen Substituenten folgende Bedeutung haben:

- R² Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂,
 Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
 20 C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;
- X Stickstoff oder CR¹⁴, worin R¹⁴ Wasserstoff oder C₁-5-Alkyl
 bedeutet oder CR¹⁴ zusammen mit CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen
 Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder
 25 zwei C₁-4-Alkylgruppen substituiert sein kann und worin
 jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel,
 -NH oder -NC₁-4-Alkyl ersetzt sein kann;
- R³ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂,
 30 Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
 C₁-C₄-Halogenalkoxy, -NH-O-C₁-4-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio oder CR³
 ist mit CR¹⁴ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen
 Ring verknüpft;
- 35 R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):

 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der
 folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro,
 Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
 40 C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino,
 C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino; oder

 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte
 Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein
 45 Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder
 N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

oder C₃-C₇-Cycloalkyl;

- R⁶ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₃-8-Alkylcarbonylalkyl, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, Phenyl oder ein- oder mehrfach, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;
- Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino oder Dioxomethylen oder Dioxoethylen;
- ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;
- mit der Maßgabe, daß R⁶ nur dann Wasserstoff bedeuten kann, wenn Z keine Einfachbindung darstellt;
- Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung;
- Z Schwefel, Sauerstoff, -SO-, -SO₂- oder eine Einfachbindung.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interns 1 Application No

PC 95/03963

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D239/60 C07D403/12 C07D251/30 C07D239/96 C07D491/04
A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 481 512 (UBE) 22 April 1992 see page 1 - page 19; claims; table 1 ---	1
A	EP,A,0 517 215 (UBE) 9 December 1992 see page 1 - page 40; claims; examples 206,269; table 1 ---	1
A	EP,A,0 347 811 (IHARA CHEMICAL IND.) 27 December 1989 see claims; table 1 ---	1
P,A	DE,A,43 35 950 (BASF) 27 April 1995 see claims; table 1 ---	1
P,A	DE,A,43 13 413 (BASF) 27 October 1994 see the whole document ---	1
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 February 1996

Date of mailing of the international search report

- 9. 02. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No

PCT/EP 95/03963

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	DE,A,43 13 412 (BASF) 27 October 1994 see the whole document -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No

PC: 95/03963

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0481512	22-04-92	AU-B- 652961 AU-B- 8597791 JP-A- 5125058 US-A- 5178663	15-09-94 30-04-92 21-05-93 12-01-93
EP-A-0517215	09-12-92	JP-A- 4360887 CN-A- 1067651 US-A- 5387575 JP-A- 5148242 JP-A- 5148245 JP-A- 5208962	14-12-92 06-01-93 07-02-95 15-06-93 15-06-93 20-08-93
EP-A-0347811	27-12-89	DE-D- 68914197 DE-T- 68914197 JP-A- 2085262 US-A- 4968340 US-A- 5087289	05-05-94 10-11-94 26-03-90 06-11-90 11-02-92
DE-A-4335950	27-04-95	NONE	
DE-A-4313413	27-10-94	AU-B- 6678094 WO-A- 9425443 FI-A- 954993 NO-A- 954210	21-11-94 10-11-94 19-10-95 14-12-95
DE-A-4313412	27-10-94	AU-B- 6568194 CA-A- 2160912 WO-A- 9425442 FI-A- 954994 NO-A- 954211	21-11-94 10-11-94 10-11-94 19-10-95 20-12-95

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D239/60 C07D403/12 C07D251/30 C07D239/96 C07D491/04
A61K31/505

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 481 512 (UBE) 22. April 1992 siehe Seite 1 - Seite 19; Ansprüche; Tabelle 1 ---	1
A	EP,A,0 517 215 (UBE) 9. Dezember 1992 siehe Seite 1 - Seite 40; Ansprüche; Beispiele 206,269; Tabelle 1 ---	1
A	EP,A,0 347 811 (IHARA CHEMICAL IND.) 27. Dezember 1989 siehe Ansprüche; Tabelle 1 ---	1
P,A	DE,A,43 35 950 (BASF) 27. April 1995 siehe Ansprüche; Tabelle 1 ---	1
P,A	DE,A,43 13 413 (BASF) 27. Oktober 1994 siehe das ganze Dokument ---	1
-/--		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. Februar 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

-9.02.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	DE,A,43 13 412 (BASF) 27. Oktober 1994 siehe das ganze Dokument -----	1 ¹⁾

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0481512	22-04-92	AU-B- 652961	15-09-94
		AU-B- 8597791	30-04-92
		JP-A- 5125058	21-05-93
		US-A- 5178663	12-01-93
EP-A-0517215	09-12-92	JP-A- 4360887	14-12-92
		CN-A- 1067651	06-01-93
		US-A- 5387575	07-02-95
		JP-A- 5148242	15-06-93
		JP-A- 5148245	15-06-93
		JP-A- 5208962	20-08-93
EP-A-0347811	27-12-89	DE-D- 68914197	05-05-94
		DE-T- 68914197	10-11-94
		JP-A- 2085262	26-03-90
		US-A- 4968340	06-11-90
		US-A- 5087289	11-02-92
DE-A-4335950	27-04-95	KEINE	
DE-A-4313413	27-10-94	AU-B- 6678094	21-11-94
		WO-A- 9425443	10-11-94
		FI-A- 954993	19-10-95
		NO-A- 954210	14-12-95
DE-A-4313412	27-10-94	AU-B- 6568194	21-11-94
		CA-A- 2160912	10-11-94
		WO-A- 9425442	10-11-94
		FI-A- 954994	19-10-95
		NO-A- 954211	20-12-95

$$\text{R}^6 - \text{Z} - \text{C} \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{R}^5 \end{array} - \text{CH} \begin{array}{c} | \\ \text{R} \end{array} - \text{Y} - \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{C} = \text{X} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array} \quad (\text{I})$$

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Neue Carbonsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vaso-
 10 konstrikteur und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).

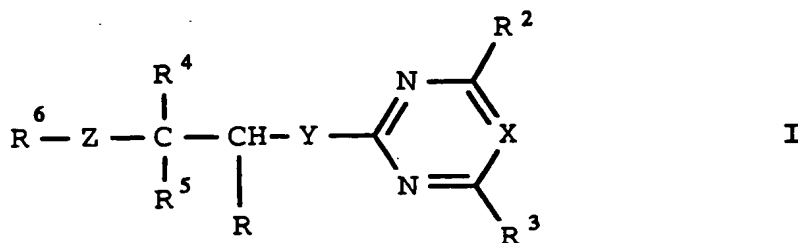
20 Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, wurden erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin gefunden bei Patienten mit Hypertonie, akutem Myokardinfarkt, pulmonärer
 25 Hypertonie, Raynaud-Syndrom, Atherosklerose und in den Atemwegen von Asthmatikern (Japan J. Hypertension, 12, 79 (1989), J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990)).

30 Demnach sollten Substanzen, die spezifisch die Bindung von Endothelin an den Rezeptor inhibieren, auch die obengenannten verschiedenen physiologischen Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

35 Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Carbonsäurederivate gute Hemmstoffe für Endothelinrezeptoren sind.

Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I

40



45

2

in der R eine Formylgruppe, Tetrazol, Nitril, eine Gruppe COOH oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet und die übrigen Substituenten folgende Bedeutung haben:

- 5 R² Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;
- 10 X Stickstoff oder CR¹⁴, worin R¹⁴ Wasserstoff oder C₁₋₅-Alkyl bedeutet oder CR¹⁴ zusammen mit CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder zwei C₁₋₄-Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -NC₁₋₄-Alkyl ersetzt sein kann;
- 15 R³ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, -NH-O-C₁₋₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio oder CR³ ist mit CR¹⁴ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen
- 20 Ring verknüpft;
- R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):
- 25 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino; oder
- 30 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind oder C₃-C₇-Cycloalkyl;
- 35 R⁶ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-
- 40 carbonyl, C₃₋₈-Alkylcarbonylalkyl, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, Phenyl oder ein- oder mehrfach, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder
- 45 C₁-C₄-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, Dioxomethylen oder Dioxoethylen;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

mit der Maßgabe, daß R⁶ nur dann Wasserstoff bedeuten kann, wenn Z keine Einfachbindung darstellt;

20

Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

Z Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung.

Die Verbindungen und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, wie z.B. IV und VI, können ein oder mehrere asymmetrische substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

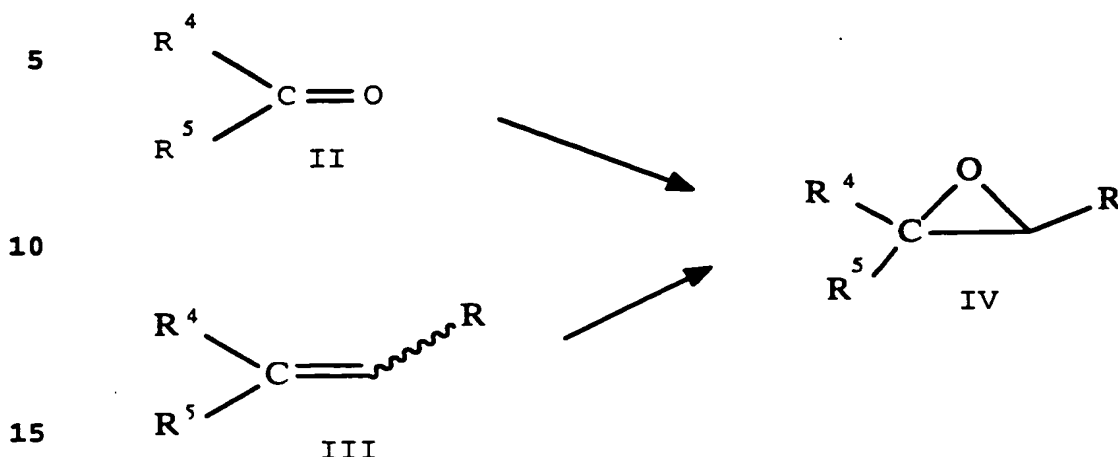
Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für Endothelinrezeptoren.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Herstellung von Verbindungen der Formel IV in enantiomerenreiner Form. Die enantioselektive Epoxidierung eines zweifach Phenyl-substituier- ten Olefins ist bekannt (J. Org. Chem. 1994, 59, 4378-4380). Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß auch Estergruppen in diesen Systemen eine Epoxidierung in hoher optischer Reinheit erlauben.

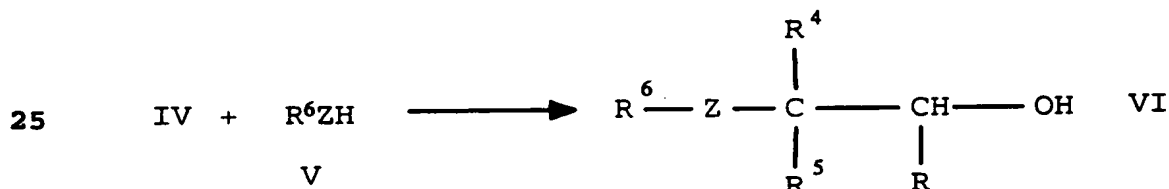
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Z Schwefel oder Sauerstoff ist, geht aus von den Epoxiden IV, die man in allgemein bekannter Weise, z.B. wie in J. March, Advanced

4

Organic Chemistry, 2nd ed., 1983, S. 862 und S. 750 beschrieben, aus den Ketonen II oder den Olefinen III erhält:



Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI können hergestellt werden, indem man die Epoxide der allgemeinen Formel IV (z.B. mit $R = ROOR^{10}$) mit Alkoholen oder Thiolen der allgemeinen Formel V, in der R^6 und Z die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, zur Reaktion bringt.



Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit Verbindungen der Formel V, im Molverhältnis von etwa 1:1 bis 1:7, bevorzugt 1 bis 3 Moläquivalenten, auf eine Temperatur von 50 bis 200°C, bevorzugt 80 bis 150°C, erhitzt.

Die Reaktion kann auch in Gegenwart eines Verdünnungsmittels erfolgen. Zu diesem Zweck können sämtliche gegenüber den verwendeten Reagenzien inerte Lösungsmittel verwendet werden.

Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind Wasser, aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstoff-tetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.-Butylether-Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Ketone, wie zum Beispiel Aceton, Methylethylketon, Methylisopropylketon und Methylisobutylketon, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Alkohole, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Iso-

5

propanol, Butanol und Ethylenglycol, Ester, wie zum Beispiel Ethylacetat und Amylacetat, Säureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan, Basen, wie zum Beispiel Pyridin, cyclische Harnstoffe wie 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on und 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon.

Die Reaktion wird dabei bevorzugt in einem Temperaturbereich zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches durchgeführt.

Die Gegenwart eines Reaktionskatalysators kann von Vorteil sein. Als Katalysatoren kommen dabei starke organische und anorganische Säuren sowie Lewisäuren in Frage. Beispiele hierfür sind unter anderem Schwefelsäure, Salzsäure, Trifluoressigsäure, p-Toluolsulfonsäure, Bortrifluorid-Etherat und Titan(IV)-Alkoholate.

Verbindungen der Formel VI, in denen R⁴ und R⁵ Cycloalkyl bedeutet, können auch dadurch hergestellt werden, daß man Verbindungen der Formel VI, in denen R⁴ und R⁵ Phenyl, Naphthyl oder wie oben beschrieben substituiertes Phenyl oder Naphthyl bedeutet, einer Kernhydrierung unterwirft.

Verbindungen der Formel VI können in enantiomerenreiner Form erhalten werden, indem man von enantiomerenreiner Verbindungen der Formel IV ausgeht und sie in beschriebener Weise mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

Weiterhin kann man enantiomerenreine Verbindungen der Formel VI erhalten, indem man mit racemischen bzw. diastereomeren Verbindungen der Formel VI eine klassische Racematspaltung mit geeigneten enantiomerenreinen Basen wie z.B. Brucin, Strychnin, Quinin, Quinidin, Chinchonidin, Chinchonin, Yohimbin, Morphin, Dehydroabietylamin, Ephedrin (-), (+), Deoxyephedrin (+), (-), threo-2-Amino-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propandiol (+), (-), threo-2-(N,N-Dimethylamino)-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propandiol (+), (-) threo-2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol (+), (-), α -Methylbenzylamin (+), (-), α -(1-Naphthyl)ethylamin (+), (-), α -(2-Naphthyl)ethylamin (+), (-), Aminomethylpinan, N,N-Dimethyl-1-phenylethylamin, N-Methyl-1-phenylethylamin, 4-Nitrophenylethylamin, Pseudoephedrin, Norephedrin, Norpseudoephedrin, Aminosäurederivate, Peptidderivate durchführt.

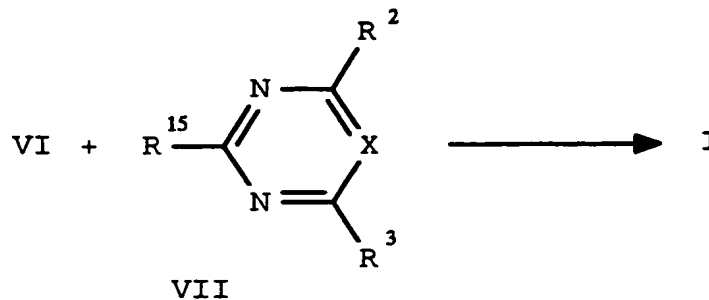
Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Sauerstoff bedeutet und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise

6

derart hergestellt werden, daß man die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII,

5

10

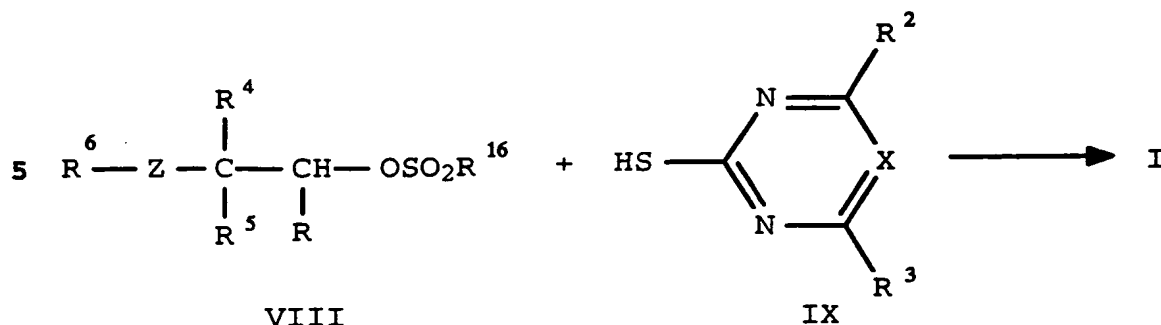


in der R¹⁵ Halogen oder R¹⁶-SO₂- bedeutet, wobei R¹⁶ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl oder Phenyl sein kann, zur Reaktion bringt. Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes VI bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Verbindungen der Formel VII sind bekannt, teilweise käuflich oder können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden.

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid dienen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Schwefel bedeutet und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VIII, die in bekannter Weise aus Verbindungen der allgemeinen Formel VI erhältlich sind und in denen die Substituenten die oben angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel IX, in der R², R³ und X die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, zur Reaktion bringt.



10

Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. eine Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes IX bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

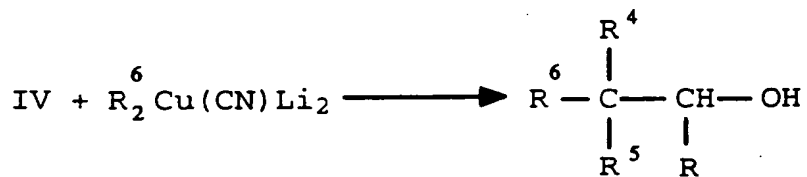
15

Als Base können neben den oben genannten auch organische Basen wie Triethylamin, Pyridin, Imidazol oder Diazabicycloundecan dienen.

20

Carbonsäurederivate der Formel VIa (Z in Formel VI = direkte Bindung) können hergestellt werden, indem man Epoxide der Formel IV mit Cupraten der Formel XI zur Reaktion bringt:

25



30

XI

VIa

Die Cuprate lassen sich wie in Tetrahedron Letters 23, 3755 (1982) beschrieben herstellen.

35

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen der Formel I, in denen R COOH bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Säurehalogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR¹⁰ umsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxylverbindung einwirken läßt.

40

45

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R für eine Gruppe COR^1 und R^1 für OM stehen, wobei M ein Alkali-
 5 metallkation oder das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel $\text{R}^1\text{-A}$ zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl
 10 substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen der Formel $\text{R}^1\text{-A}$ mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu erhalten. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base,
 15 wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

Der Rest R in Formel I ist breit variabel. Beispielsweise steht R für eine Gruppe

20



25 in der R^1 die folgende Bedeutung hat:

- a) Wasserstoff;
- b) eine Succinylimidoxygruppe;
- 30 c) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann:
- 35 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ wie Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl;
- 40 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkyl}$, insbesondere $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-Halogenalkyl}$ wie beispielsweise Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl und Pentafluorethyl;
- 45

C₁-C₄-Halogenalkoxy, insbesondere C₁-C₂-Halogenalkoxy wie Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy und Pentafluorethoxy, insbesondere Trifluormethoxy;

C₁-C₄-Alkoxy wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy, 1,1-Dimethylethoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, 1-Methylethoxy;

C₁-C₄-Alkylthio wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio, 1,1-Dimethylethylthio, insbesondere Methylthio und Ethylthio;

d) R¹ ferner ein Rest



in dem m für 0 oder 1 steht und R⁷ und R⁸, die gleich oder unterschiedlich sein können, die folgende Bedeutung haben:

Wasserstoff

C₁-C₈-Alkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkyl wie oben genannt;

C₃-C₆-Alkenyl wie 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl,

10

2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Tri-
methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und
1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl,
2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl und 3-Methyl-2-pentenyl;

5

C₃-C₆-Alkynyl wie 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl,
1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl,
1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl,
1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl,
3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl,
1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl,
1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl,
2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl,
4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl,

10

15

1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl,
2,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl,
2-Ethyl-3-butinyl und 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, vorzugs-
weise 2-Propinyl, 2-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl und
1-Methyl-2-butinyl, insbesondere 2-Propinyl

20

C₃-C₈-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,
Cyclohexyl und Cycloheptyl, Cyclooctyl, wobei diese Alkyl-,
Cycloalkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen jeweils ein bis fünf
Halogenatome, insbesondere Fluor oder Chlor und/oder ein bis
zwei der folgenden Gruppen tragen können:

25

C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy
wie vorstehend genannt, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkenylthio,
C₃-C₆-Alkinyloxy, C₃-C₆-Alkynylthio, wobei die in diesen
Resten vorliegenden Alkenyl- und Alkynylbestandteile vorzugs-
weise den oben genannten Bedeutungen entsprechen;

30

C₁-C₄-Alkylcarbonyl wie insbesondere Methylcarbonyl, Ethyl-
carbonyl, Propylcarbonyl, 1-Methylethylcarbonyl, Butyl-
carbonyl, 1-Methylpropylcarbonyl, 2-Methylpropylcarbonyl,
1,1-Dimethylethylcarbonyl;

35

C₁-C₄-Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl,
Propyloxycarbonyl, 1-Methylethoxycarbonyl, Butyloxycarbonyl,
1-Methylpropyloxycarbonyl, 2-Methylpropyloxycarbonyl,
1,1-Dimethylethoxycarbonyl;

40

C₃-C₆-Alkenylcarbonyl, C₃-C₆-Alkynylcarbonyl, C₃-C₆-Alkenyloxy-
carbonyl und C₃-C₆-Alkinyloxycarbonyl, wobei die Alkenyl- bzw.
Alkynylreste vorzugsweise, wie voranstehend im einzelnen auf-
geführt, definiert sind;

45

11

Phenyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, z.B. ein- bis dreifach substituiert durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio wie beispielsweise 2-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Trifluorethoxyphenyl, 2-Methylthiophenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Methoxy-3-methylphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2-Nitro-5-cyanophenyl, 2,6-Difluorphenyl;

10

Di-C₁-C₄-Alkylamino wie insbesondere Dimethylamino, Dipropylamino, N-Propyl-N-methylamino, N-Propyl-N-ethylamino, Diisopropylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-ethylamino, N-Isopropyl-N-propylamino;

15

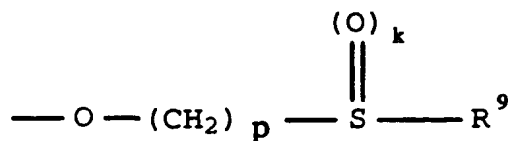
R⁷ und R⁸ ferner Phenyl, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;

20

oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, optionell substituierte, z.B. durch C₁-C₄-Alkyl substituierte C₄-C₇-Alkylenkette, die ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, enthalten kann wie -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-S-(CH₂)₃-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-, -NH-(CH₂)₃-, -CH₂-NH-(CH₂)₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-(CH₂)₃-;

25

30 e) R¹ ferner eine Gruppe



35

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R⁹ für

40

C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, wie insbesondere oben genannt.

f) R¹ ferner ein Rest OR¹⁰, worin R¹⁰ bedeutet:

45

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls wie Lithium, Natrium, Kalium oder das Kation eines Erdalkalimetalls wie Calcium, Magnesium und Barium oder ein umweltverträgliches

12

organisches Ammoniumion wie tertiäres C₁-C₄-Alkylammonium oder das Ammoniumion;

5 C₃-C₈-Cycloalkyl wie vorstehend genannt, welches ein bis drei C₁-C₄-Alkylgruppen tragen kann;

10 C₁-C₈-Alkyl wie insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, welches ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder einen der folgenden Reste tragen kann:

20 C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Cyano, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die aromatischen Reste ihrerseits jeweils ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen können: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, 25 C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;

30 eine C₁-C₈-Alkylgruppe wie vorstehend genannt, welche ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor und/oder Chlor tragen kann und einen der folgenden Reste trägt: ein 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, oder ein 5-gliedriger Heteroaromat enthaltend ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen 35 kann:

Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 3-Isopropylisoxazol-5-yl, 3-Methylisoxazol-5-yl, Oxazol-2-yl, 40 Thiazol-2-yl, Imidazol-2-yl, 3-Ethylisoxazol-5-yl, 3-Phenylisoxazol-5-yl, 3-tert.-Butylisoxazol-5-yl;

13

eine C₂-C₆-Alkylgruppe, welche in der 2-Position einen der folgenden Reste trägt: C₁-C₄-Alkoxyimino, C₃-C₆-Alkinyloxyimino, C₃-C₆-Halogenalkenyloxyimino oder Benzyloxyimino;

- 5 eine C₃-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₆-Alkynylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

R¹⁰ ferner ein Phenylrest, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann:

- 10 Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;

ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Hetero-
aromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, welcher ein
bis zwei Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden
Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl,
C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder
C₁-C₄-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl,

- 20 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl,
3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl,
4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl,
4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl,
1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl,
25 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 3,4-Dichlor-
imidazol-1-yl;

R¹⁰ ferner ein Gruppe



35 worin R¹¹ und R¹², die gleich oder verschieden sein können, bedeuten:

C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio und/oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest, wie insbesondere vorstehend genannt, tragen können;

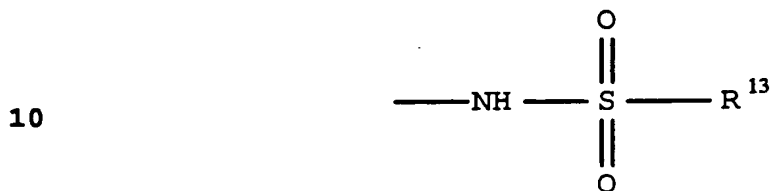
- 40 Phenyl, das durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
45 C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, wobei diese Reste insbesondere den oben genannten entsprechen;

14

oder R¹¹ und R¹² bilden gemeinsam eine C₃-C₁₂-Alkylenkette, welche ein bis drei C₁-C₄-Alkylgruppen tragen und ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff enthalten kann, wie insbesondere bei R⁷ und R⁸ genannt.

5

g) R¹ ferner ein Rest



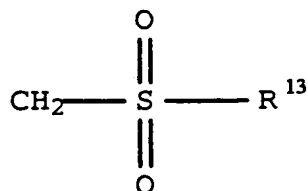
worin R¹³ bedeutet:

15 C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl wie insbesondere vorstehend genannt, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie oben genannt tragen können;

20 Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vorstehend genannt.

h) R¹ ein Rest

25



30

worin R¹³ die oben genannte Bedeutung hat.

R kann weiterhin sein:

35 Tetrazol oder Nitril.

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - bevorzugt, in denen
40 die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R² Wasserstoff, Hydroxy, N(C₁-C₄-Alkyl)₂, die bei R¹ im einzelnen genannten C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-,
45 C₁-C₄-Halogenalkoxy-, C₁-C₄-Alkylthiogruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy;

15

- X Stickstoff oder CR¹⁴, worin
- R¹⁴ Wasserstoff oder Alkyl bedeutet oder CR¹⁴ zusammen mit CR³ einen 4- bis 5-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-CH₂O-, insbesondere Wasserstoff, -CH₂-CH₂-O-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, -C(CH₃)=C(CH₃)-O-, -CH=C(CH₃)-O- oder -C(CH₃)=C(CH₃)-S;
- 10 R³ die bei R¹ genannten Wasserstoff, Hydroxy, N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Halogenalkoxy-, C₁-C₄-Alkylthiogruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder mit R¹⁴ wie oben genannt zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist;
- 20 R⁴ und R⁵ Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl; Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte
- 25 Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind oder C₃-C₇-Cycloalkyl;
- 30 R⁶ C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl wie insbesondere oben genannt, wobei diese Reste jeweils ein-oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy,
- 35 C₁-C₄-Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenoxy, wie insbesondere vorstehend genannt;
- 40 Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino, wie insbesondere bei
- 45 R⁷ und R⁴ genannt;

16

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere bei R⁴ genannt;

Y Schwefel, Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

Z Schwefel, Sauerstoff, -SO-, -SO₂- oder eine Einfachbindung.

15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

20 R² C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy

X Stickstoff oder CR¹⁴, worin

R¹⁴ Wasserstoff oder Alkyl bedeutet oder CR¹⁴ zusammen mit CR³ einen 4- bis 5-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet wie z.B. -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-CH₂O-, insbesondere Wasserstoff, -CH₂-CH₂-O-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, -C(CH₃)=C(CH₃)-O-, -CH=C(CH₃)-O- oder -C(CH₃)=C(CH₃)-S;

30 R³ die bei R¹ genannten C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthiogruppen oder mit R¹⁴ wie oben genannt zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist;

35 R⁴ und R⁵ Phenyl (gleich oder verschieden), die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio oder

40 R⁴ und R⁵ sind Phenylgruppen, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind; oder

45 R⁴ und R⁵ sind C₃-C₇-Cycloalkyl;

17

R⁶ C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein-oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Alkylthio;

5

Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Akylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino;

10

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein Stickstoffatom und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenyl-carbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

15

20

Y Schwefel, Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

Z Schwefel, Sauerstoff, -SO-, -SO₂- oder eine Einfachbindung.

25

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie.

30

35

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

Rezeptorbindungsstudien

40

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A-Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen und Meerschweinchen-Kleinhirnmembranen mit > 60 % ET_B- im Vergleich zu ET_A-Rezeptoren eingesetzt.

45

Membranpräparation

Die ET_A-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in F₁₂-Medium mit 10 % fötalem Kälberserum, 1 % Glutamin, 100 E/ml Penicillin und 0,2 % Streptomycin (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit F₁₂-Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 x g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10⁷-Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Membranen wurden bei 20.000 x g 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

15

Meerschweinchenkleinhirne wurden im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert und durch differentielle Zentrifugation 10 min bei 1.000 x g und wiederholte Zentrifugation des Überstandes 10 min bei 20.000 x g gewonnen.

20

Bindungstests

Für den ET_A- und ET_B-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM MnCl₂, 40 µg/ml Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [125J]-ET₁ (ET_A-Rezeptortest) oder 25 pM [125J]-RZ₃ (ET_B-Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10⁻⁷ M ET₁ bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Funktionelles in vitro-Testsystem für die Suche nach Endothelinrezeptor (Subtyp A)-Antagonisten

Dieses Testsystem ist ein funktioneller, auf Zellen basierender Test für Endothelinrezeptoren. Bestimmte Zellen zeigen, wenn sie mit Endothelin 1 (ET₁) stimuliert werden, einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Anstieg kann in intakten Zellen, die mit Calcium-sensitiven Farbstoffen beladen wurden, gemessen werden.

19

Aus Ratten isolierte 1-Fibroblasten, bei denen ein endogener Endothelinrezeptor vom A-Subtyp nachgewiesen wurde, wurden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura 2-am wie folgt beladen: Nach Trypsinierung wurden die Zellen in Puffer A (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 25 mM HEPES, 10 mM Glucose, pH 7,4) bis zu einer Dichte von 2×10^6 /ml resuspendiert und in 30 min bei 37°C im Dunkeln mit Fura 2-am (2 µM), Pluronic F-127 (0,04 %) und DMSO (0,2 %) inkubiert. Danach wurden die Zellen zweimal mit Puffer A gewaschen und zu 2×10^6 /ml resuspendiert.

10

Das Fluoreszenzsignal von 2×10^5 Zellen pro ml bei Ex/Em 380/510 wurde bei 30°C kontinuierlich registriert. Zu den Zellen wurden die Testsubstanzen und nach einer Inkubationszeit von 3 min ET1 wurde die maximale Änderung der Fluoreszenz bestimmt. Die Antwort der Zellen auf ET1 ohne vorherige Zugabe einer Testsubstanz diente als Kontrolle und wurde gleich 100 % gesetzt.

Testung der ET-Antagonisten in vivo

20 Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

25 In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET1 zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

30 Den Testtieren wurde 5 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurde der Blutdruckanstieg in den Testtieren mit dem in den Kontrolltieren verglichen.

Endothelin-1 induzierter "sudden death" an Mäusen

35

Das Testprinzip besteht in der Hemmung des durch Endothelin verursachten plötzlichen Herztodes der Maus, der wahrscheinlich durch Verengung der Herzkranzgefäße bedingt ist, durch Vorbehandlung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten. Nach intravenöser Injektion von 10 nmol/kg Endothelin im Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht kommt es innerhalb weniger Minuten zum Tod der Tiere.

45 Die letale Endothelin-1 Dosis wird jeweils an einem kleinen Tierkollektiv überprüft. Wird die Prüfsubstanz intravenös appliziert, erfolgt meist 5 min danach die im Referenzkollektiv letale Endo-

20

thelin-1 Injektion. Bei anderen Applikationsarten verlängern sich die Vorgabezeiten, gegebenenfalls bis zu mehreren Stunden.

Die Überlebensrate wird dokumentiert und effektive Dosen, die
5 50 % der Tiere 24 h oder länger gegen den Endothelin-Herztod schützen (ED 50) werden ermittelt.

Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

10 An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitlösung bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine K⁺-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

15 Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosiswirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in % der K⁺-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten
20 kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intra-
25 peritoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die täg-
30 liche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen
35 Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füll-
40 stoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991).
45 Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

21

Synthesebeispiele

Beispiel 1

2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

5

5 g (19,6 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester wurden in 50 ml absolutem Methanol gelöst und bei 0°C mit 0,1 ml Bortrifluorid-Etherat versetzt. Man rührte 2 h bei 0°C und weitere 12 h bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wurde
10 abdestilliert, der Rückstand mit Essigester aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verblieben 5,5 g (88 %) eines schwach gelben Öls.

15 Beispiel 2

2-Hydroxy-3-phenoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

5 g (19,6 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester und 5,6 g (60 mmol) Phenol wurden zusammen 6 h auf 100°C erhitzt.
20 Nach Abdestillieren des überschüssigen Phenols am Hochvakuum und chromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel mit Hexan/Essigestergemischen erhielt man 4,9 g (77 %) eines schwach gelben Öls.

25 Beispiel 3

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

2,86 g (10 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure-
30 methylester wurden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,3 g (12 mmol) Natriumhydrid versetzt. Man rührte 1 h und gab dann 2,2 g (10 mmol) 4,6-Dimethoxy-2-methylsulfonylpyrimidin zu. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde vorsichtig mit 10 ml Wasser hydrolysiert, mit Essigsäure ein pH-Wert von 5 eingestellt und
35 das Lösungsmittel am Hochvakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in 100 ml Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 10 ml Ether versetzt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verblieben
40 3,48 g (82 %) eines weißen Pulvers.
Fp.: 81°C

22

Beispiel 4

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure

- 5 2,12 g (5 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 50 ml Dioxan gelöst, mit 10 ml 1 n KOH-Lösung versetzt und 3 h bei 100°C gerührt. Die Lösung wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und mit Essigester zur Entfernung von nicht umgesetztem Ester extrahiert.
- 10 Anschließend stellte man die Wasserphase mit verdünnter Salzsäure auf pH 1-2 und extrahierte mit Essigester. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit einem Ether/Hexan-Gemisch versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verblieben 1,85 g
- 15 (90 %) eines weißen Pulver.
Fp.: 167°C

Beispiel 5

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-

- 20 natriumpropionat

- 1,68 g (4mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure werden in 4 ml 1n NaOH + 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird gefriergetrocknet und man erhält quanti-
- 25 tativ das Natriumsalz der eingesetzten Carbonsäure.

Beispiel 6

- 10 g (34,9 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure-
- 30 methylester wurden in je 50 ml Methanol und Eisessig gelöst, mit 1 ml $\text{RuO}(\text{OH})_2$ in Dioxan versetzt und 30 h bei 100 bar und 100°C im Autoklaven mit H_2 hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, der Ansatz eingeeengt, mit Ether versetzt, mit NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 10,1 g
- 35 3,3-Dicyclohexyl-2-hydroxy-3-methoxypropionsäuremethylester als Öl.

Beispiel 7

2-[(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yl)thio]-3-methoxy-3,3-diphenyl-

- 40 propionsäuremethylester

- 7,16 g (25 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 50 ml Dichlormethan gelöst, 3 g (30 mmol) Triethylamin zugegeben und unter Rühren 3,2 g (28 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Man rührte 2 h bei Raumtemperatur,
- 45 wusch mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in DMF aufgenommen und bei 0°C

23

zu einer Suspension von 12,9 g (75 mmol) 4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-thiol und 8,4 g (100 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 100 ml DMF getropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur und weiteren 2 h bei 60°C goß man auf 1 Liter Eiswasser und saugte den entstandenen Niederschlag ab. Nach Trocknen verblieben 3,19 g (29 %) eines weißen Pulvers.

Beispiel 8

2-Hydroxy-3,3-diphenyl-buttersäuremethylester

10

1,5 g (5,9 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester, gelöst in 10 ml absolutem Ether, tropfte man zu einer auf -78°C gekühlten Cuprat-Lösung, hergestellt aus 635 mg (7 mmol) Kupfer-I-cyanid - gelöst in 10 ml absolutem Ether- und 8,14 ml (13 mmol) einer 1,6 normalen Methyllithium-Lösung. Man rührte 1 h bei -78°C und ließ die Lösung dann auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wurde mit 100 ml Ether und 100 ml Wasser verdünnt, die Etherphase mit verdünnter Zitronensäure und mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester-Gemischen chromatographisch gereinigt, und man erhielt 250 mg (16 %) eines hellgelben Öls.

Beispiel 9

25 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure

91,11 g (0,5 mol) Benzophenon und 45,92 g (0,85 mol) Natrium-methylat wurden bei Raumtemperatur in 150 ml Methyl-tert. Butyl-ether (MTB) suspendiert. Nach Abkühlen auf -10°C wurden 92,24 g (0,85 mol) Chloressigsäuremethylester so zugegeben, daß die Innentemperatur bis 40°C anstieg, wobei weiter mit einem Bad von -10°C gekühlt wurde. Anschließend wurde noch eine Stunde ohne Kühlung bei Eigentemperatur gerührt. Nach Zugabe von 250 ml Wasser und kurzem Rühren wurde die wäßrige Phase abgetrennt. Die MTB-Phase wurde mit 250 ml verdünnter Natriumchlorid-Lösung nachgewaschen. Nach Lösungsmitteltausch auf Methanol (250 ml) wurde eine Lösung von 1 g p-Toluolsulfonsäure in 10 ml Methanol bei Raumtemperatur zugegeben. Es wurde eine Stunde bei Eigentemperatur nachgerührt und dann auf Rückfluß erhitzt. Unter Abdestillieren des Methanols wurden 400 g einer 10 %igen Natronlauge zugetropft und abschließend 60 ml Wasser zugegeben. Das Methanol wurde solange abdestilliert, bis eine Sumpftemperatur von 97°C erreicht war. Nach Abkühlen auf 55°C wurde mit 190 ml MTB versetzt und mit ca. 77 ml konz. HCl bis pH 2 angesäuert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die wäßrige Phase abgetrennt und die organische Phase durch Abdestillieren von 60 ml MtB eingengt. Durch Zugabe von 500 ml Heptan und langsamem Abkühlen auf

24

Raumtemperatur wurde das Produkt auskristallisiert. Der grobkristalline Feststoff wurde abgesaugt, mit Heptan nachgewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 40°C bis zu Gewichtskonstanz getrocknet.

5 Ausbeute 108,9 g (80 %), HPLC > 99,5 Fl. %.

Beispiel 10

S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure (Racematspaltung mit L-Prolinmethylester)

10

Zu 240 g einer 57 %igen methanolischen L-Prolinmethylester-Hydrochlorid-Lösung (0,826 mol) wurden bei Raumtemperatur 148,8 g einer 30 %igen methanolischen Natriummethanolat-Lösung (0,826 mol) zugetropft, 2,4 l MTB und 225 g (0,826 mol)

- 15 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure zugegeben. Nach Abdestillieren von 2680 ml MTB-Methanol-Gemisch und gleichzeitigem Zutropfen von 2,4 l MTB wurde langsam auf Raumtemperatur abgekühlt, das Kristallisat (R-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure x L-Prolinmethylester) abgesaugt und der
- 20 Feststoff mit 150 ml MTB nachgewaschen. Das Filtrat wurde durch Abdestillieren von 1,5 l MTB eingeengt und mit 1,0 l Wasser versetzt. Bei Raumtemperatur wurde mit konz. Salzsäure auf pH 1,2 eingestellt, nach Rühren und Phasentrennung die wäßrige Phase abgetrennt und mit 0,4 l MTB nachextrahiert. Die vereinigten
- 25 organischen Phasen wurden mit 0,4 l Wasser extrahiert. Nach Abziehen des MTB wurde der Rückstand in 650 ml Toluol unter Rückfluß gelöst und das Produkt durch Animpfen und langsames Abkühlen kristallisiert. Nach Absaugen, Nachwaschen mit Toluol und Trocknen im Vakuumtrockenschrank wurden 78,7 g
- 30 S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure erhalten (Ausbeute 35 % bezogen auf das Racemat).
Chirale HPLC: 100 %ig
HPLC: 99,8 %

35 Beispiel 11

S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure (Racematspaltung mit (S)-1-(4-Nitrophenyl)ethylamin)

- 100 g (0,368 mol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure
- 40 wurden in 750 ml Aceton und 750 ml MTB unter Rückfluß mit 30,5 g (0,184 mol) (S)-1-(4-Nitrophenyl)ethylamin versetzt, angeimpft, eine Stunde unter Rückfluß gekocht und unter Kristallisation langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Kristallisat
- 45 (S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure x (S)-1-(4-Nitrophenyl)ethylamin) wurde abgesaugt und mit MTB nachgewaschen. Nach Suspendieren des Rückstands in 500 ml Wasser und 350 ml MTB wurde bei Raumtemperatur mit konz. Salzsäure auf pH 1,2 eingestellt,

25

nach Rühren und Phasentrennung die wäßrige Phase abgetrennt und mit 150 ml MTB nachextrahiert. Die vereinigten organische Phasen wurden mit 100 ml Wasser extrahiert. Nach Abdestillieren von 370 ml MTB wurde unter Rückfluß mit 390 ml n-Heptan versetzt und 5 unter Kristallisation des Produkts langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Absaugen, Nachwaschen mit n-Heptan und Trocknen im Vakuumtrockenschrank wurden 35,0 g S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure erhalten (Ausbeute 35 % bezogen auf das Racemat).

10 Chirale HPLC: 100 %ig

HPLC: 99,8 %

Beispiel 12

3-Methoxy-2-(4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yl-
15 oxy)-3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester

24,48 g (90 mmol) 3-Methoxy-3,3-diphenyl-2-hydroxypropionsäure wurden in 150 ml DMF gelöst und mit 13,7 g (99 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Die Suspension wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden über 5 min. 10,7 ml (90 mmol) 20 Benzylbromid zugetropft und 1 h nachgerührt, wobei die Temperatur auf 32°C anstieg.

Zu diesem Ansatz gab man nacheinander 24,84 g (180 mmol) K₂CO₃ 25 und 20,52 g (90 mmol) 2-Methansulfonyl-4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyridin und rührte 3 h bei 80°C.

Zur Aufarbeitung verdünnte man den Kolbeninhalt mit ca. 600 ml H₂O, säuerte vorsichtig mit konz. HCl an und gab 250 ml Essigester 30 hinzu. Es fielen 31,4 g sauberes Produkt aus, das abfiltriert wurde.

Aus der Mutterlauge wurde die Essigesterphase abgetrennt, die wäßrige Phase nochmals mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen eingengt. Der ölige Rückstand (19 g) 35 wurde chromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Essigester = 9/1) und man erhielt weitere 10,5 g sauberes Produkt.

Gesamtausbeute: 41,9 g (82,2 mmol) \approx 91 %

40 Fp.: 143-147°C

MS: MH⁺ = 511

26

Beispiel 13

3-Methoxy-2-(4-methoxy-(6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yl-oxy))-3,3-diphenylpropionsäure

- 5 40 g (78,4 mmol) 3-Methoxy-2-(4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester wurden in 400 ml Essigester/Methanol (4:1) gelöst, mit ca. 500 mg Palladium auf Aktivkohle (10 %ig) versetzt und einer Wasserstoff-atmosphäre ausgesetzt, bis keine Gasaufnahme mehr stattfand. Der
- 10 Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand aus Ether auskristallisiert.

Beispiel 14

2S-3,3-Diphenyl-oxiran-2-carbonsäureethylester

- 15 2,57 g (10,2 mmol) 3,3-Diphenyl-acrylsäureethylester und 464 mg 4-Phenylpyridin-N-oxid wurden in 24 ml Methylenchlorid gelöst und mit 432 mg (6,5 mol %) (5,5)-(+) -N,N'-Bis(3,5-di-tert.-butyl-salicyliden)-1,2-cyclohexandiamino-mangan(III)chlorid versetzt.
- 20 Unter Eiskühlung gab man 6,4 ml einer 12 %igen Natriumhypochlorid-Lösung hinzu, rührt 30 Minuten bei Eiskühlung und über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser auf 200 ml verdünnt, mit Ether extrahiert, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 2,85 g eines farblosen Öls. Nach Reinigung
- 25 mittels NPLC (Cyclohexan:Essigester = 9:1) erhielt man 1,12 g Öl mit einem Enantiomerenverhältnis von ca. 8:1 zugunsten der S-Konfiguration.

$^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3],

- 30 $\delta = 1,0$ (tr, 3H); 3,9 (m, 3H); 7,3 (m, 10H)

Beispiel 15

2-Methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-ol

- 35 Zu 29,6 g (528 mmol) KOH in 396 ml Methanol gab man nacheinander 46,9 g (330 mmol) Cyclopentanon-2-carbonsäuremethylester und 53,5 g (192 mmol) 5-Methylisothioharnstoff-Sulfat und rührte über Nacht bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1n Salzsäure angesäuert und mit Wasser verdünnt. Die ausgefallenen
- 40 Kristalle wurden abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 20 g Kristalle.

27

Beispiel 16

4-Chloro-2-methylsulfanyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin

Zu 20 g (110 mmol) gab man 255 ml Phosphoroxychlorid und rührt
5 3 Stunden bei 80°C. Phosphoroxychlorid wurde abgedampft, der Rück-
stand mit Eis zersetzt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt.
Man erhielt 18,5 g eines bräunlichen Feststoffs.

Beispiel 17

10 4-Methoxy-2-methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin

18,05 g (90 mmol) 4-Chloro-2-methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclo-
pentapyrimidin wurden in 200 ml Methanol gelöst. Bei 45°C werden
16,7 g Natriummethylat (als 30 %ige Lösungen in Methanol) zuge-
15 tropft und 2 Stunden nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde ein-
gedampft, in Essigester aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure
angesäuert und der Essigester-Extrakt eingedampft. Es blieben
15,5 g eines Öls zurück.

20 ¹H-NMR [DMSO],

δ = 2,1 (quintett, 2H); 2,5 (s, 3H);
2,8 (dtr, 4H); 3,9 (s, 3H) ppm

Beispiel 18

25 2-Methylsulfonyl-4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentopyrimidin

15 g (76,2 mmol) 4-Methoxy-2-methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclo-
pentapyrimidin wurden in 160 ml Eisessig/Methylenchlorid (1:1)
gelöst und mit 1,3 g Natriumwolframat versetzt. Bei 35°C tropfte
30 man 17,5 ml (170 ml) einer 30 %igen H₂O₂-Lösung zu. Anschließend
wurde mit 500 ml Wasser und 100 ml Methylenchlorid verdünnt,
die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft.
Es blieben 14 g Öl zurück, das aus Ether auskristallisiert.

35 ¹H-NMR [CDCl₃],

δ = 2,2 (quintett, 2H); 3,0 (dtr., 4H);
3,3 (s, 3H); 4,1 (s, 3H) ppm

Beispiel 19

40 1-Benzolsulfonyl-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-4-methoxy-
4,4-diphenyl-butan-2-on

0,37 g (2,4 mmol) Phenylmethansulfon wurden in 10 ml trockenem
THF gelöst; anschließend bei -70°C 2 eq. Butyllithium (2,94 ml;
45 1,6 molare Lösung in Hexan) zugetropft. Nach 1 h bei -70°C wurde
1 g (2,4 mmol) 2-(4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-
diphenylpropionsäuremethylester - gelöst in 5 ml THF - zugetropft.

28

Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei -70°C, 1 h bei -10°C nachgerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt.

Zur Aufarbeitung tropfte man ca. 10 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung zu, extrahierte gründlich mit Ethylacetat, die vereinigten org. Phasen mit gesättigter N-Cl-Lösung und trocknete über Na₂SO₄. Der nach Trocknen und Einengen erhaltene Rückstand wurde über Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat 15 % → 30 %) und anschließend MPLC an RP-Kieselgel (Acetonitril/H₂O + TFA) gereinigt; als Produkt wurden 0,3 g eines weißen amorphen Pulvers erhalten.

Beispiel 20

3,3-Diphenyl-oxiram-2-carbonitril

15

3,1 g (54,9 mmol) Natriummethylat wurden in 20 ml trockenem THF suspendiert, und anschließend bei -10°C eine Mischung aus 5 g (27,4 mmol) Benzophenon und 4,2 g (54,9 mmol) Chloracetonitril zugetropft.

20

Das Reaktionsgemisch wurde ca. 2 h bei -10°C nachgerührt, anschließend auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingeeengt, und der verbleibende Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt. Ausbeute: 1,2 g (20 %)

¹H-NMR [CDCl₃],

δ = 3,9 (s, 1H); 7,4-7,5 (m, 10 H) ppm

30

Beispiel 21

2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionitril

6,5 (29,4 mmol) 3,3-Diphenyl-oxiran-2-carbonitril wurden in 60 ml Methanol gelöst und bei 0°C mit ca. 2 ml Bortrifluorid-Etherat-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde erneut 1 h bei 0°C, dann bei Raumtemperatur über Nacht nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Diethylether verdünnt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Als Rückstand verblieben 7,3 g eines weißen amorphen Pulvers, das in den weiteren Umsetzungen direkt eingesetzt wurde.

¹H-NMR [CDCl₃],

δ = 2,95 (breites s, OH), 3,15 (s, 3H),

5,3 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 10) ppm

29

Beispiel 22

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionitril

5

7,3 g (28,8 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionitril wurden in 90 ml DMF gelöst, und mit 4 g (28,8 mmol) K_2CO_3 und 6,3 g (28,8 mmol) 2-Methansulfonyl-4,6-dimethoxy-pyrimidin versetzt. Die Mischung wurde für ca. 12 h bei Raumtemperatur

10 gerührt, anschließend auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden erneut mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde dann durch Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt.

15 Ausbeute: 6,9 g weißes amorphes Pulver

FAB-MS: 392 ($M+H^+$)

1H -NMR [$CDCl_3$],

δ = 3,3 (s, 3H); 4,95 (s, 6H), 5,85 (s, 1H);

20 6,3 (s, 1H); 7,3-7,5 (m, 10H) ppm

Beispiel 23

5-[2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl]-propyl]-1H-tetrazol

25

0,5 g (1,3 mmol) Nitril wurden in 10 ml Toluol gelöst, nacheinander 85 mg (1,3 mmol) NaN_3 und 460 mg (1,4 mmol) Bu_3SnCl zugesetzt und anschließend die Mischung für ca. 40 h auf Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit 10 % wäßri-

30 ger KF-Lösung und mit NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über $MgSO_4$ und Einengen verblieben 1,0 g eines gelben Öls, das durch Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt wurde.

35 Nach Einengen der Fraktionen wurden 60 mg des 1H-Tetrazols und 110 mg des 1-Methyl-Tetrazols - jeweils als amorphe weiße - Feststoffe erhalten.

5-[2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl]-
40 propyl]-1H-tetrazol

Elektrospray-MS: 435 ($M+H^+$)

1H -NMR ($CDCl_3$):

δ (ppm) 3,28 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 5,75 (s, 1H), 7,25-7,40

45 (m, 10H), 7,50 (s, 1H).

30

5-[2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl]-propyl]-1-methyl-tetrazol

Elektrospray-MS; 471 (M+H⁺)

5 ¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) 3,0 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 5,75 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 11H).

Beispiel 24

10 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfinyl-3,3-diphenyl-propionsäure

1,2 g (2,9 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure wurden in 15 ml Eisessig bei 15 0°C vorgelegt und 294 µl 30 %iges H₂O₂ zugetropft. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren, goß auf Wasser, extrahierte mit CH₂Cl₂ und wusch mit Natriumthiosulfat-Lösung und Kochsalz-Lösung. Nach dem Trocknen isolierte man 1 g Substanz als weißen Schaum.

20 Beispiel 25

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure

0,6 g (1,45 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure wurden in 15 ml Eisessig bei 25 Raumtemperatur vorgelegt und 294 µl 30 %iges H₂O₂ zugetropft. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren, erhitzte weitere 3 h auf 50°C, goß auf Wasser und wusch mit Natriumthiosulfat-Lösung und Kochsalz-Lösung. Nach dem Trocknen isolierte man 400 mg als 30 weißen Feststoff.

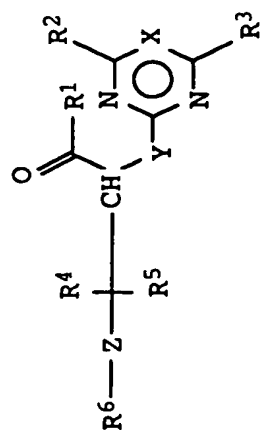
Analog lassen sich die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen herstellen.

35

40

45

Tabelle I



Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-1	OMe	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	81
I-2	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	167
I-3	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃	OMe	OMe	CH	O	O	
I-4	OH	Phenyl	Ethyl	OMe	OMe	CH	O	O	81 (zers.)
I-5	OH	Phenyl	iso-Propyl	OMe	OMe	CH	O	O	182
I-6	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	S	168
I-7	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	CH	O	O	
I-8	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	CH	S	O	
I-9	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	C-CH(CH ₃) ₂	O	O	
I-10	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	C-CH(CH ₃) ₃	O	O	
I-11	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	NH-OCH ₃	CH	O	O	
I-12	OH	Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	CH	O	O	174
I-13	OMe	Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-14	OH	Phenyl	n-Propyl	OEt	OEt	CH	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-15	OH	Phenyl	n-Butyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-16	OH	Phenyl	iso-Butyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-17	OH	Phenyl	iso-Butyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
I-18	OH	Phenyl	tert.-Butyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-19	OH	Phenyl	Cyclopropyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-20	OH	Phenyl	Cyclopentyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-21	OH	Phenyl	Cyclohexyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-22	OH	Phenyl	(CH ₃) ₃ C-CH ₂ -CH ₂	OEt	OEt	CH	O	O	
I-23	OH	Phenyl	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	O	O	173
I-24	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	O	O	
I-25	OH	Phenyl	HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -	OMe	OMe	CH	O	O	
I-26	OH	Phenyl	Cyclopropylmethylene	OMe	OMe	CH	O	O	115
I-27	OH	Phenyl	H	OMe	OMe	CH	O	O	
I-28	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-29	OH	Phenyl	Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	136
I-30	OH	Phenyl	Phenyl	OMe		O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C	O	O	
I-31	OMe	Phenyl	Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-32	OH	Phenyl	4-Isopropyl-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-33	OH	Phenyl	4-Me-S-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-34	OH	Phenyl	4-Me-O-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-35	OH	Phenyl	3-Et-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-36	OH	Phenyl	2-Me-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-37	OH	Phenyl	2-Cl-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-38	OH	Phenyl	3-Br-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-39	OH	Phenyl	4-F-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-40	OH	Phenyl	4-F-Phenyl	OMe	OMe	CH	S	O	
I-41	OH	Phenyl	4-CH ₃ -Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-42	OH	Phenyl	3-NO ₂ -Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-43	OH	Phenyl	2-HO-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-44	OH	Phenyl	3,4-Dimethoxy-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-45	OH	Phenyl	3,4-Dioxomethylen-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-46	OH	Phenyl	3,4,5-Trimethoxy-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-47	OH	Phenyl	Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-48	OH	Phenyl	2-Cl-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-49	OH	Phenyl	3-Br-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-50	OH	Phenyl	4-F-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-51	OH	Phenyl	2-Me-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-52	OH	Phenyl	2-Me-Benzyl	OMe	OMe	O-CH=CH-C	O	O	
I-53	OH	Phenyl	3-Et-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-54	OH	Phenyl	4-iso-Propyl-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-55	OH	Phenyl	4-NO ₂ -Propyl-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-56	OH	Phenyl	2-Me-5-Propyl-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-57	OH	Phenyl	2-Me-5-Propyl-Benzyl	OEt	OEt	CH	O	O	
I-58	OH	Phenyl	4-Me-2-Propyl-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-59	OH	Phenyl	3,4-Dioxomethylen-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-60	OH	4-F-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	163-165 (zers.)
I-61	OMe	4-F-Phenyl	Methyl	OEt	OEt	CH	O	O	
I-62	OH	4-Cl-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-63	OH	4-Me-O-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-64	OH	4-Me-O-Phenyl	Ethyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-65	OH	4-Me-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-66	OH	4-Me-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
I-67	OH	3-CF ₃ -Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-68	OH	3-CF ₃ -Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C	O	O	
I-69	OH	4-NO ₂ -Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-70	OH	4-NO ₂ -Phenyl	Methyl	OMe	OMe	O-CH=CH-C	O	O	
I-71	OH	3-Cl-Phenyl	Ethyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-72	OH	2-F-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	193-194 (zers.)
I-73	OH	2-F-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	S	O	
I-74	OH	2-Me-O-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-75	OH	2-Me-O-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	S	
I-76	OH	3,4-Dimethoxy-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-77	OH	3,4-Dioxomethylen-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-78	OH	p-CF ₃ -Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-79	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OEt	CH	O	O	
I-80	OMe	Phenyl	Methyl	OMe	OEt	CH	S	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-81	OH	Phenyl	Ethyl	OMe	NH-OMe	CH	O	O	
I-82	OH	p-Me-O-Phenyl	n-Propyl	OMe	OCF ₃	CH	O	O	
I-83	OH	Phenyl	Methyl	OMe	CF ₃	CH	O	O	
I-84	OH	Phenyl	Methyl	OMe	CF ₃	N	O	O	
I-85	OH	3,4-Dimethoxy-Phenyl	Benzyl	Me	Me		O	O	
I-86	OH	3,4-Dimethoxy-Phenyl	Methyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
I-87	OH	Phenyl	Methyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	126 (zers.)
I-88	OH	Phenyl	Methyl	OMe		O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C	O	O	
I-89	OH	Phenyl	Methyl	OMe		N(CH ₃)-CH=CH-C	O	O	118
I-90	OH	Phenyl	Methyl	OMe		S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-C	O	O	
I-91	OH	Phenyl	Methyl	OMe		O-C(CH ₃)=CH-C	O	O	
I-92	OH	Phenyl	Methyl	Me		O-C(CH ₃)=CH-C	O	O	
I-93	OH	Phenyl	Methyl	Me		O-CH=CH-C	O	O	
I-94	OH	4-F-phenyl	Methyl	Me		S-CH=CH-C	O	O	
I-95	OH	4-F-phenyl	H	OMe	OMe	CH	O	O	
I-96	OH	Phenyl	Methyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	149-151 (zers.)
I-97	OH	Phenyl	Methyl	Methyl		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	157 (zers.)
I-98	OH	Phenyl	Methyl	Ethyl		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
I-99	OH	Phenyl	Methyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
I-100	OH	Phenyl	Methyl	Me	Me	CH	O	O	
I-101	OH	Phenyl	Methyl	Et	Et	CH	O	O	
I-102	OH	Phenyl	Methyl	Me	Me	C-CH ₃	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-103	OH	Phenyl	Methyl	OMe	Me	CH	O	O	
I-104	OH	Cyclohexyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-105	OH	Cyclohexyl	Methyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-106	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-107	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	S	134
I-108	OCH ₃	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-109	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-110	OCH ₃	2-Fluorophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-111	OC ₂ H ₅	3-Chlorophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	N	O	O	
I-112	ON(CH ₃) ₂	4-Bromophenyl	Methyl	CF ₃	CF ₃	CH	S	O	
I-113	O-CH ₂ -C=CH	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	CF ₃	CH	O	O	
I-114	OH	Phenyl	Propyl	OCH ₃	OCF ₃	CH	O	S	
I-115	OCH ₃	Phenyl	i-Propyl	OCH ₃	CH ₃	CH	O	O	
I-116	OC ₂ H ₅	Phenyl	s-Butyl	OCH ₃	Cl	CH	S	O	
I-117	ON(CH ₃) ₂	2-Methylphenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-118	ON(CH ₃) ₂	3-Methoxyphenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-119	ON=C(CH ₃) ₂	4-Nitrophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-120	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	1-Phenylpropin-3-yl	OCH ₃	OCF ₃	N	O	S	
I-121	ON=C(CH ₃) ₂	2-Hydroxyphenyl	Methyl	OCH ₃	CH ₃	N	O	O	
I-122	ONSO ₂ C ₆ H ₅	3-Trifluoromethylphenyl	Methyl	OCH ₃	Cl	N	O	O	
I-123	NHPhenyl	4-Dimethylaminophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	O	
I-124	OC ₂ H ₅	Phenyl	Trifluorethyl	CH ₃	CH ₃	CH	O	O	

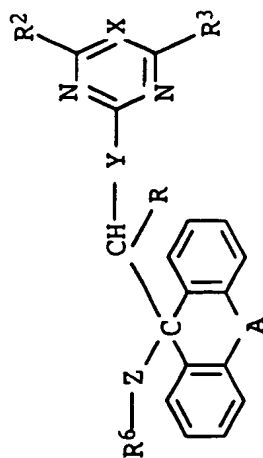
Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-125	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	Benzyl	Cl	Cl	CH	O	O	
I-126	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	2-Methoxyethyl	OCH ₃		-O-CH ₂ -CH ₂ -	S	O	
I-127	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-128	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃		-O-CH ₂ -CH ₂ -	O	O	
I-129	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	N	O	O	
I-130	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	O	
I-131	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-132	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	S	
I-133	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-134	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-135	OH	-(CH ₂) ₅ -	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	CH	O	O	
I-136	OH	Phenyl	2-Thiazolyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-137	OCH ₃	2-Fluorophenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-138	OC ₂ H ₅	3-Chlorophenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	N	O	O	
I-139	ON(CH ₃) ₂	4-Bromophenyl	Phenyl	CF ₃	CF ₃	CH	O	O	
I-140	O-CH ₂ ≡CH	Phenyl	2-Fluorophenyl	OCH ₃	CF ₃	CH	O	O	
I-141	OH	Phenyl	3-Chlorophenyl	OCH ₃	OCF ₃	CH	O	S	
I-142	OCH ₃	Phenyl	4-Bromophenyl	OCH ₃	CH ₃	CH	O	O	
I-143	OC ₂ H ₅	Phenyl	4-Thiazolyl	OCH ₃	Cl	CH	S	O	
I-144	ON(CH ₃) ₂	2-Methylphenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-145	ON=C(CH ₃) ₂	3-Methoxyphenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-146	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-147	OH	4-Fluorophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	168 (zers.)
I-148	OH	4-Fluorophenyl	Methyl	OCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-149	NH-SO ₂ -C ₆ H ₅	4-Nitrophenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-150	OCH ₃	Phenyl	3-Imidazolyl	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂		O	O	
I-151	OC ₂ H ₅	Phenyl	4-Imidazolyl	OCH ₃	CF ₃	N	S	O	
I-152	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	2-Pyrazolyl	OCH ₃	OCF ₃	N	O	S	
I-153	ON=C(CH ₃) ₂	2-Hydroxyphenyl	Phenyl	OCH ₃	CH ₃	N	O	O	
I-154	NH-SO ₂ -C ₆ H ₅	3-Trifluormethylphenyl	Phenyl	OCH ₃	Cl	N	O	O	
I-155	NHPhenyl	4-Dimethylaminophenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	O	
I-156	ONa	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-157	O-CH ₂ -C≡C	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	N	S	S	
I-158	OH	Phenyl	Phenyl	CF ₃	CF ₃	CH	O	S	
I-159	OCH ₃	Phenyl	Phenyl	OCF ₃	OCF ₃	CH	O	O	
I-160	OC ₂ H ₅	Phenyl	2-Dimethylaminophenyl	CH ₃	CH ₃	CH	O	O	
I-161	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	3-Hydroxyphenyl	Cl	Cl	CH	O	O	
I-162	ON=C(CH ₃) ₂	Phenyl	4-Trifluormethylphenyl	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂		S	O	
I-163	NH-SO ₂ -C ₆ H ₅	Phenyl	2-Oxazolyl	OCH ₃	CF ₃	N	S	S	
I-164	OH	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH ₃	CH	O	O	
I-165	OH	Cyclohexyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-166	OH	Cyclohexyl	Methyl	OCH ₃	CH ₂ -CH ₂ -CH-C		O	O	
I-167	OH	Phenyl	Methyl	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	CH	O	O	
I-168	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	SO ₂	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-169	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	SO ₂	
I-170	OH	3-F-Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-171	OH	3-F-Phenyl	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-172	OH	4-F-Phenyl	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	142-143 191°C
I-173	OH	3-MeO-Phenyl	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	158-161 (zers.)
I-174	OH	3-MeO-Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-175	OH	3-MeO-Phenyl	Et	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-176	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-177	OH	Phenyl	Me	NMe ₂	NMe ₂	N	O	O	181
I-178	OH	Phenyl	Me	OMe	OMe	N	O	O	
I-179	OH	3-F-Phenyl	Me	OMe	Me	CH	O	O	
I-180	NH-SO ₂ -Phenyl	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-181	NH-SO ₂ -Me	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-182	CH ₂ -SO ₂ -Phenyl	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-183	CH ₂ -SO ₂ -Me	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-184	-CN	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-185	Tetrazol	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-186	NH-SO ₂ -Phenyl	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	167
I-187	N-Methyl-Tetrazol	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-188	ONa	Phenyl	Me	OMe	-O-CH ₂ -CH ₂ -C-		O	O	122-139 (zers.)
I-189	OH	o-F-Phenyl	Me	OMe	-O-CH ₂ -CH ₂ -C-		O	O	140-144 (zers.)
I-190	OH	m-Me-Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	169-177

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-191	OH	m-Me-Phenyl	Me	OMe		-O-CH ₂ -CH ₂ -C-	O	O	119-135 (zers.)
I-192	OH	p-F-Phenyl	Me	OMe	Me	CH	O	O	137-140 (zers.)
I-193	OH	m-F-Phenyl	Me	Me		-O-CH ₂ -CH ₂ -C-	O	O	150-152
I-194	OH	p-F-Phenyl	Me	Me		-O-CH ₂ -CH ₂ -C-	O	O	169-170

Tabelle II



Nr.	R ¹	A	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
II-1	OH	Bindung	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	96-98
II-2	OH	CH ₂	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-3	OH	CH ₂ -CH ₂	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-4	OH	CH=CH	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-5	OH	O	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-6	OH	S	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-7	OH	NH(CH ₃)	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-8	OH	Bindung	Isopropyl	OMe	OMe	CH	O	O	137-139

Nr.	R ¹	A	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
II-9	OH	Bindung	p-Isopropylphenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-10	OH	Bindung	Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-11	OH	CH=CH	Ethyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-12	OH	CH=CH	(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	O	O	
II-13	OH	CH=CH	Cyclopropylmethylen	OMe	OMe	CH	O	O	
II-14	OH	CH=CH	Methyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
II-15	OH	CH ₂ -CH ₂	Ethyl	OMe		O-CH=CH-C	O	O	
II-16	OH	CH ₂ =CH ₂	Methyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
II-17	OH	Bindung	Methyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	147

Beispiel 35

Gemäß dem oben beschriebenen Bindungstest wurden für die nach-
5 folgend aufgeführten Verbindungen Rezeptorbindungsdaten gemessen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

10

Rezeptorbindungsdaten (K_i -Werte)

Verbindung	ET _A [nM]	ET _B [nM]
I-2	6	34
I-29	86	180
I-5	12	160
I-4	7	2500
I-87	1	57
I.89	86	9300
I-103	0,4	29
I-107	3	485
I-12	19	1700
I-26	23	2000
I-23	209	1100
I-47	150	1500
I-60	33	970
I-96	0,6	56
II-3	107	7300
II-1	28	2300

40

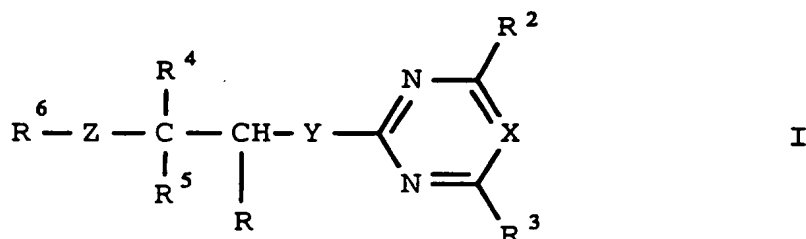
45

Patentanspruch

Carbonsäurederivate der Formel I

5

10



in der R eine Formylgruppe, ein Tetrazol, Nitril, eine Gruppe
 15 COOH oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet und die
 übrigen Substituenten folgende Bedeutung haben:

- 20 R^2 Wasserstoff, Hydroxy, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})_2$,
 Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$,
 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkoxy}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylthio}$;
- 25 X Stickstoff oder CR^{14} , worin R^{14} Wasserstoff oder $\text{C}_{1-5}\text{-Alkyl}$
 bedeutet oder CR^{14} zusammen mit CR^3 einen 5- oder 6-gliedrigen
 Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder
 zwei $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ gruppen substituiert sein kann und worin
 jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel,
 -NH oder - $\text{NC}_{1-4}\text{-Alkyl}$ ersetzt sein kann;
- 30 R^3 Wasserstoff, Hydroxy, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})_2$,
 Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$,
 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkoxy}$, -NH-O- $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylthio}$ oder CR^3
 ist mit CR^{14} wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen
 Ring verknüpft;
- 35 R^4 und R^5 (die gleich oder verschieden sein können):
 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der
 folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro,
 Cyano, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$,
 40 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkoxy}$, Phenoxy, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylthio}$, Amino,
 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylamino}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Dialkylamino}$; oder

45 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte
 Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein
 Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO_2 -, NH- oder
 N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

oder C₃-C₇-Cycloalkyl;

- 5 R⁶ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₃-8-Alkylcarbonylalkyl, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, Phenyl oder ein- oder mehrfach, z.B.
- 10 ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;
- 15 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino oder Dioxomethylen oder Dioxoethylen;
- 20 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl,
- 25 C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder
- 30 C₁-C₄-Alkylthio;
- mit der Maßgabe, daß R⁶ nur dann Wasserstoff bedeuten kann, wenn Z keine Einfachbindung darstellt;
- Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung;
- 35 Z Schwefel, Sauerstoff, -SO-, -SO₂- oder eine Einfachbindung.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No

EP 95/03963

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D239/60 C07D403/12 C07D251/30 C07D239/96 C07D491/04
A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 481 512 (UBE) 22 April 1992 see page 1 - page 19; claims; table 1 ---	1
A	EP,A,0 517 215 (UBE) 9 December 1992 see page 1 - page 40; claims; examples 206,269; table 1 ---	1
A	EP,A,0 347 811 (IHARA CHEMICAL IND.) 27 December 1989 see claims; table 1 ---	1
P,A	DE,A,43 35 950 (BASF) 27 April 1995 see claims; table 1 ---	1
P,A	DE,A,43 13 413 (BASF) 27 October 1994 see the whole document ---	1
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 February 1996

Date of mailing of the international search report

- 9. 02. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No
PCT/EP 95/03963

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	DE,A,43 13 412 (BASF) 27 October 1994 see the whole document -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
EP 95/03963

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0481512	22-04-92	AU-B-	652961	15-09-94
		AU-B-	8597791	30-04-92
		JP-A-	5125058	21-05-93
		US-A-	5178663	12-01-93

EP-A-0517215	09-12-92	JP-A-	4360887	14-12-92
		CN-A-	1067651	06-01-93
		US-A-	5387575	07-02-95
		JP-A-	5148242	15-06-93
		JP-A-	5148245	15-06-93
		JP-A-	5208962	20-08-93

EP-A-0347811	27-12-89	DE-D-	68914197	05-05-94
		DE-T-	68914197	10-11-94
		JP-A-	2085262	26-03-90
		US-A-	4968340	06-11-90
		US-A-	5087289	11-02-92

DE-A-4335950	27-04-95	NONE		

DE-A-4313413	27-10-94	AU-B-	6678094	21-11-94
		WO-A-	9425443	10-11-94
		FI-A-	954993	19-10-95
		NO-A-	954210	14-12-95

DE-A-4313412	27-10-94	AU-B-	6568194	21-11-94
		CA-A-	2160912	10-11-94
		WO-A-	9425442	10-11-94
		FI-A-	954994	19-10-95
		NO-A-	954211	20-12-95